

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

401

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alice LOTTE

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris.
Née le 4 juillet 1913, à Cherbourg (Manche)

ÉLÉMENTS
D'ALLERGOGRAPHIE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LOTTE.**

Prénoms : **Alice.**

10 DEC. 1941

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

LOTTE (Alice)

Eléments d'allergographie

Paris, Lie Maloine, éditeur, 1941.

In-8°, 144 pages + 6 hors-texte
+ 4 dépliants.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris,
1941, N°.....)

2

LOTTE (Alice)

Eléments d'allergographie

Paris, Lie Maloine, éditeur, 1941.

In-8°, 144 pages + 6 hors-texte
+ 4 dépliants.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris,
1941, N°.....)

3

LOTTE (Alice)

Eléments d'allergographie

Paris, Lie Maloine, éditeur, 1941.

In-8°, 144 pages + 6 hors-texte
+ 4 dépliants.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris,
1941, N°.....)

4

LOTTE (Alice)

Eléments d'allergographie

Paris, Lie Maloine, éditeur, 1941.

In-8°, 144 pages + 6 hors-texte
+ 4 dépliants.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris,
1941, N°.....)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alice LOTTE

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris.

Née le 4 juillet 1913, à Cherbourg (Manche)

ÉLÉMENTS
D'ALLERGOGRAPHIE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1941

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	N...
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA.... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREG (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE..... Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL.... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÉNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
 SICARD..... Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH.... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER.... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE:

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULÉ.....		BROCQ	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.

ECALLE.....	} Clinique obstétricale
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

*Respectueux témoignage de profonde
reconnaissance et de dévouement de son
élève.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ETIENNE BERNARD
Médecin de l'Hôpital Tenon

Témoignage d'inaltérable gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE, Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ETIENNE BERNARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE

MONSIEUR LE DOCTEUR CHATELLIER

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE DOCTEUR LEMELAND (†)

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN, Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN, Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ETIENNE BERNARD

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL (†)

Dont les enseignements me furent si précieux. Déférent hommage.

A LA MÉMOIRE DE MES COLLÈGUES

MORTS POUR LA FRANCE

PLAN

I. — INTRODUCTION

Définition de l'Allergie ;
Exposé de la Méthode allergographique.

II. — ÉLÉMENTS NÉCESSAIRES A LA RÉALISATION DE LA MÉTHODE

Instrumentation.
Graphiques.

III. — APPLICATION DE LA MÉTHODE AUX TESTS CUTANÉS D'ALLERGIE

1) APPLICATION AUX RÉACTIONS TUBERCULINIQUES.

- a) introduction à l'étude des réactions tuberculiniques ;
- b) observations et graphiques ;
- c) conclusions.

2) INTÉRÊT DE LA MÉTHODE POUR L'ÉTUDE DES AUTRES TESTS CUTANÉS D'ALLERGIE.

3) ESSAI DE SYNTHÈSE DES RÉACTIONS CUTANÉES D'ALLERGIE.

IV. — APPLICATION DE LA MÉTHODE AUX TESTS CUTANÉS DE RÉCEPTIVITÉ ET D'IMMUNITÉ

1) APPLICATION AUX RÉACTIONS DE SCHICK.

- a) introduction ;
- b) observations, graphiques ;
- c) conclusions.

2) GÉNÉRALISATION AUX AUTRES TESTS DE RÉCEPTIVITÉ.

Réaction de Dick ;
Réaction à la Toxine dysentérique.

3) ESSAI DE SYNTHÈSE DES TESTS DE RÉCEPTIVITÉ ET DES TESTS D'ALLERGIE.

V. — CONCLUSIONS

cliniques ;
biologiques.

I

INTRODUCTION

Définition de l'Allergie.

Exposé de la Méthode allergographique.

L'*Allergographie* a pour but de déceler les « modifications du pouvoir réactionnel de l'organisme », à l'aide de l'*étude comparée*, quantitative et graphique des *tests cutanés d'allergie*, faite sous le contrôle de l'observation clinique.

Cette étude ayant, en effet, pour base, l'observation *clinique* des réactions cutanées, plus spécialement cuti-réaction et intradermo-réaction, nous impose d'abord de les objectiver, donc de les mesurer, de façon autant que possible continue, non seulement en intensité, mais encore en durée ; puis d'en dresser les graphiques et de comparer ceux-ci. Mais, avant de commencer cette étude, il nous faut définir l'Allergie ; et, pour cela, nous ne saurions mieux faire que d'avoir recours à la définition même de l'auteur, c'est-à-dire de VON PIRQUET, qui a créé ce terme d'Allergie (αλλος, εργον = *réaction autre*) pour désigner : les « modifications du pouvoir réactionnel de l'organisme ».

VON PIRQUET écrit :

« Le pouvoir de réaction de l'organisme est modifié, soit par la traversée d'une maladie, soit par un traitement préventif avec des produits bactériens, ou d'autres substances étrangères, suivant des lois bien déterminées » (1).

... « Je proposais, en 1906, le terme d'Allergie, parce que tous les termes employés jusque-là me paraissaient avoir des rapports unilatéraux, et parce que je considérais comme très important d'étudier, pour une fois, sans idées préconçues, d'abord les *modifications cliniques* de la faculté de réagir » (2).

Il ajoute encore :

« Notre point de vue était de donner la plus haute importance aux modifications cliniques *des réactions*, sans tenir

(1) VON PIRQUET, *Allergie*. Berlin, 1910, p. 86.

(2) *Idem.*, p. 10.

compte du fait qu'il y avait défense de l'organisme, ou qu'il y avait encore intervention d'autres facteurs » (1).

Quant à ces modifications, elles comprennent plusieurs points :

... « Modification de la *vitesse* de réaction (réaction immédiate et réaction accélérée) ;

— modification *quantitative* de la réaction :

pouvoir de réaction accru (sursensibilisation et anaphylaxie) ;

pouvoir de réaction diminué (hyposensibilisation, insensibilité et immunité) ;

— modification *qualitative* de la réaction ou du tissu réagissant » (2).

La notion d'Allergie, qui découle des travaux de Von PIRQUET et SCHICK sur la Vaccination jennérienne et sur la Maladie du sérum, constitue donc une notion essentiellement clinique, qui a permis d'étudier sous un jour nouveau nombre de phénomènes morbides, en tenant compte, non seulement des symptômes généraux, mais encore des symptômes locaux, réactions cutanées faciles à apprécier, sans préjuger du mécanisme biologique de ces phénomènes.

Elle constitue, de plus, une notion très générale, qui a trait, aussi bien aux manifestations d'Hypersensibilité ou d'Anaphylaxie, qu'aux manifestations d'Immunité.

Enfin, le terme d'Allergie implique bien, par son sens étymologique même, la notion de réactivité *spécifique* : il ne s'agit pas seulement d'une « manière d'être autre », ou *Allotropie* (αλλος, τροπειν) mais d'une « réaction autre » (αλλος, εργον), c'est-à-dire d'un comportement différent et caractéristique de l'organisme vis-à-vis d'une action extérieure, identique à elle-même, d'un agent étranger à l'organisme.

Cette définition de Von PIRQUET montre immédiatement :

d'une part, l'importance de cette notion nouvelle de phénomènes allergiques ;

(1) Von PIRQUET, *Allergie*, p. 67.

(2) *Idem.*, p. 86.

d'autre part, l'intérêt des réactions cutanées allergiques pour le diagnostic de nombreuses manifestations cliniques.

On comprend donc que cette méthode des tests cutanés (en particulier cuti-réaction de Von PIRQUET, intradermo-réaction de MANTOUX) ait été ensuite généralisée.

Qu'il s'agisse de réactions cutanées d'allergie (comme la cuti-réaction à la tuberculine), ou de réactions dites « toxiniennes », indices d'une réceptivité ou d'une immunité (comme la réaction de SCHICK), les tests cutanés peuvent être divisés en deux groupes :

tests négatifs,
tests positifs,

mais, parmi ces derniers, l'expérience montre que les positivités ne sont pas toujours égales entre elles : qu'elles peuvent être faibles, moyennes ou fortes.

Une observation rigoureuse se doit donc, non seulement de les apprécier subjectivement, comme c'est l'usage, mais encore de les différencier objectivement, c'est-à-dire de les mesurer, en intensité, et en durée, afin de les comparer entre elles. Von PIRQUET, lors de ses études sur les réactions tuberculiques, a d'ailleurs pensé à l'emploi clinique de la méthode graphique, mais seulement dans le but spécial d'apprécier le *seuil* de sensibilité de l'organisme vis-à-vis de la tuberculine.

Il utilise, en effet, en injections intradermiques, des dilutions variables de tuberculine ; et il apprécie l'intensité de la réaction en mesurant ses *diamètres* maxima successifs. Il trace, alors, des courbes dites d'intensité de réaction *dans le temps, en fonction de la dose de tuberculine injectée* (1).

A la suite de Von PIRQUET, d'autres auteurs ont employé, dans des buts semblables ou différents ci-dessous indiqués, cette méthode numérique et graphique.

C'est ainsi que :

GROER (2), pour les intradermo tuberculiques, et pour la réaction de DICK,

(1) VON PIRQUET, *Allergie*. Berlin, 1910, p. 51-52.

(2) GROER, Cité in *Rapport sur la physio-pathologie de la scarlatine*. Teissier et Coste.

GERNEZ (1), pour les réactions allergiques dans la typhoïde, KAHN (2), pour les réactions d'hypersensibilité aux protéines diverses chez les animaux d'expérience,

établissent des graphiques dans le but d'apprécier le seuil de sensibilité spécifique de l'organisme.

Tous ces auteurs apprécient l'intensité de la réaction en mesurant ses diamètres maxima successifs.

LEVADITI (3), étudiant chez les blessés les réactions d'allergie au streptocoque, trace les courbes de réaction dans le temps en mesurant, non pas les diamètres maxima successifs, mais les surfaces successives de réaction. Et ceci, dans le but d'établir l'« indice de sensibilité » exprimé par le rapport de la somme des surfaces successives de réaction chez le blessé infecté, à la somme des surfaces successives de réaction chez le sujet normal.

LIGNIÈRES (4), apprécie l'intensité de la réaction chez l'animal tuberculeux, en mesurant l'épaisseur du pli cutané au niveau de la réaction, à l'aide d'un « cutimètre ».

Il apparaît, d'ailleurs, à la lecture attentive de ces diverses observations, que les mesures effectuées ne sont pas exemptes d'erreurs de principe auxquelles nous avons cherché à remédier.

Aussi, avons-nous cherché à créer une méthode numérique et graphique correcte, et différente ; et ceci, d'ailleurs, dans un but tout autre.

Considérons, d'abord, les principes, en particulier la mesure du diamètre maximum.

De celle-ci, on ne peut déduire l'intensité vraie de la réaction, qui ne peut être exprimée que par le *volume* de cette réaction, ou, à défaut, par la *surface* apparente, et par la *hauteur* au-dessus des plans cutanés sains.

Les variations d'un diamètre ne sont, en effet, en rien com-

(1) GERNEZ, Thèse Lille, 1924. *Inoculation cutanée et défense de l'organisme*, p. 92-109.

(2) KAHN, Studies on tissue reactions : a quantitative mesure of sensitivity. *Journ. of Bacter.*, 1933, n° 25, p. 81.

(3) LEVADITI, Travaux de l'Ambulance de l'Océan. *La Panne*, juillet 1918, t. II, fasc. I, p. 288.

(4) LIGNIÈRES, Nouvelle contribution à l'étude des réactions à la tuberculine. *Bull. Soc. centr. Méd. vétér.*, mars 1909, p. 146-206.

parables aux variations de la surface : si le rayon varie, par exemple, de 2 à 4 millimètres, c'est-à-dire double de valeur (ce qui conduirait, suivant la méthode précédemment employée, à dire que l'intensité est deux fois plus forte), la surface variera, elle, de 12 à 48 mm.² environ. Elle aura donc quadruplé, c'est-à-dire que l'intensité réactionnelle, proportionnelle à la surface, sera elle-même devenue 4 fois plus forte.

A ce point de vue, les mesures établies par LEVADITI, dans le but spécial déjà indiqué, ont, sur les autres, la supériorité d'être basées, non pas sur la mesure du diamètre, mais sur la mesure de la surface de réaction, évaluée à l'aide d'un planimètre. Mais elles nécessitent un appareil coûteux, et des manipulations délicates difficiles à réaliser en pratique courante. De plus, LEVADITI ne tient pas compte, en établissant son « indice de sensibilité », de l'évolution même de la réaction dans le temps, de la vitesse de réaction, ce qui, pour notre étude et les buts à atteindre, est essentiel, comme on le verra. En effet, dernière erreur, la plupart des auteurs, au lieu de suivre l'évolution de chaque réaction dans le temps, se contentent d'une mesure unique.

Mais alors, quand doit-on mesurer la réaction : au moment de son apparition, ou à son acmé ? Cette mesure unique ne risque-t-elle pas d'être bien arbitraire ? Et les résultats donnés par des observateurs différents ne risquent-ils pas, d'abord, de ne pouvoir être comparés, et ensuite de prêter à confusion ?

Aussi, nous a-t-il semblé plus exact et plus utile, d'observer la réaction *dans son ensemble*, c'est-à-dire pendant *toute sa durée*, afin d'en noter les aspects variables, et les dimensions, à toutes les phases de son évolution ; puis, de tracer les courbes résultant des mesures successives obtenues, et ceci, tant pour la surface, que pour la hauteur.

Ces courbes expriment, d'une part *les variations de surface*, d'autre part *les variations de hauteur, en fonction du temps*, explicitent les vitesses de ces variations, donc permettent finalement de connaître la forme évolutive de la réaction.

En effet, plus que l'intensité même de la réaction, de sa valeur quantitative, il importe de tenir compte de ses variations, donc de sa vitesse d'apparition, d'évolution, de régression, en surface et en hauteur.

Une notion nouvelle apparaît alors (notion dont les auteurs précédents n'ont pas tenu compte), qui envisage *le rapport*, à chaque instant, *de la valeur quantitative de la réaction* (valeur de la surface d'une part, valeur de la hauteur d'autre part), *au temps mis à l'acquérir*.

Comme dans tous les phénomènes biologiques, le temps joue, ici, un rôle capital.

Ainsi obtenue, la courbe de réaction devient, sans doute, un témoin plus fidèle de la réactivité vraie de l'organisme, que la simple notion de négativité, ou de positivité, puisqu'on substitue ainsi à cette dernière la notion de « formes de positivité » et leur étude comparée.

Mais, cette méthode nouvelle d'« Allergographie », basée sur l'observation purement objective, et dans le temps, des tests cutanés, et sur leur comparaison, présuppose plusieurs conditions nécessaires à sa réalisation et à son emploi pratique :

— d'abord, une observation simple, attentive et répétée de la réaction cutanée qui sera examinée chaque jour, et même plusieurs fois par jour, au début tout au moins, tant au point de vue surface, hauteur, que coloration, et chaleur locale. Ceci, parallèlement à *l'examen clinique* du sujet (état général, état fébrile), et en intime liaison avec lui ;

— ensuite, l'emploi d'*antigènes* de composition constante, à des doses bien déterminées ;

— enfin, *des appareils de mesure* suffisamment précis et assez simples pour pouvoir être employés en pratique courante.

Les graphiques obtenus constituent, dès lors, un schéma aussi facile à lire qu'une feuille de température, et permettent de créer l'étude comparée et quantitative, d'une part de toute réaction cutanée à ses différents stades, d'autre part des réactions cutanées entre elles.

On peut, alors, se rendre compte des différences ou des ressemblances qui existent :

1^o pour des *maladies différentes*, entre les *différents tests cutanés* ;

2^o pour *une même maladie*, entre les *différents tests* individuels ;

3^o pour *un même individu*, entre les tests pratiqués aux *différentes périodes* de son existence (1).

On sera donc conduit à multiplier les épreuves chez le plus grand nombre possible d'individus, malades ou bien portants, et chez un même sujet, à les répéter périodiquement, à intervalles réguliers.

Nous avons, de plus, pensé que l'emploi de cette nouvelle méthode d'observation allergographique pouvait être étendu des réactions tuberculiniques (auxquelles nous l'avions d'abord appliquée à titre d'exemple), à toutes les réactions cutanées exprimant, soit un état d'Allergie, soit un état de Réceptivité de l'organisme vis-à-vis d'antigènes déterminés.

Ayant ainsi exposé les principes de la méthode, nous allons maintenant :

1^o décrire *les éléments nécessaires à la réalisation* de cette méthode, en particulier, l'*Instrumentation*, qu'il a fallu créer, pour en permettre l'emploi simple et pratique, et la manière de procéder à l'aide de cette instrumentation ;

2^o étudier *l'application*, à titre d'exemple (nous y insistons), de la méthode aux *réactions tuberculiniques*, et donner le compte rendu des observations recueillies, et des graphiques obtenus ;

3^o montrer quel peut être *l'intérêt de la méthode graphique pour l'étude des autres réactions cutanées d'allergie*, que nous décrirons rapidement, et dont nous essaierons, ensuite, de faire la synthèse dans une vue d'ensemble sur l'allergie ;

4^o étendre *l'application de cette même méthode* pratique à une réaction de signification pourtant toute différente, à la réaction de SCHICK, en donnant le compte rendu des résultats obtenus, ainsi qu'aux *autres tests de réceptivité ou d'immunité* (réaction de DICK, réaction à la toxine dysentérique...) ;

5^o Enfin, conclure en essayant de synthétiser les résultats obtenus, et d'en dégager : *l'intérêt clinique et biologique*.

(1) On peut aussi, chez un même individu, étudier les courbes de réactions pratiquées sur des *segments cutanés différents*, afin de voir si leurs formes de positivité sont identiques ou si elles diffèrent.

II

ÉLÉMENTS NÉCESSAIRES A LA RÉALISATION DE LA MÉTHODE (INSTRUMENTATION)

La réalisation de la Méthode allergographique suppose, nous l'avons vu, des *mesures* répétées de la réaction ; mesures qui, étant données les dimensions, en général réduites, du test cutané (cuti, intradermo, épidermo-réaction) doivent, tout en demeurant simples, être aussi précises, et aussi minutieuses que possible.

Rappelons qu'il importe de noter à chaque instant les caractéristiques essentielles du test : couleur, chaleur locale, surface, hauteur.

1^o La *couleur* de la réaction a été, dans nos expériences, appréciée subjectivement. Mais elle pourrait être mesurée, il nous semble, grâce à une échelle colorimétrique, analogue à celle que l'on emploie pour apprécier le taux d'hémoglobine sanguine. Notons que l'acmé de la coloration peut être déphasée par rapport à l'acmé de la surface et de la hauteur.

2^o La *chaleur locale* serait facile à mesurer à l'aide d'un petit thermomètre employé couramment en clinique.

Mais, *plus importantes* encore sont les *mesures* de la *surface*, d'une part, et de la *hauteur*, d'autre part (qui traduit la surélévation de la zone d'inflammation au-dessus des plans cutanés sains, donc l'*aspect papuleux* de la réaction).

Ces mesures sont particulièrement significatives de l'intensité vraie de la réaction. Mais elles sont aussi particulièrement délicates à réaliser simplement. Elles ont nécessité la création d'une *instrumentation spéciale* qu'il nous a fallu étudier en la perfectionnant progressivement. Le but de celle-ci étant de rendre facile pour tous, pratique, et précis, l'emploi de la méthode graphique.

3^o La *surface* pourrait être mesurée directement, comme bien connu, à l'aide d'un *planimètre*, appareil classique, utilisé déjà par certains cliniciens, en particulier, par LEVADITI (1), dans

(1) LEVADITI, Travaux de l'Ambulance Océan. *La Panne*, juillet 1918, p. 288.

le but spécial précédemment indiqué, et par LECOMTE DU NOÛY (1), pour les mesures de cicatrisation des plaies.

Mais, c'est un appareil coûteux et nécessitant, de plus, des manipulations préalables, assez délicates ; par exemple :

— le décalage de la surface de réaction, ou encore le dessin sur papier des contours de la réaction à l'aide d'une « chambre claire » ;

— puis, la mesure de la surface décalquée ou dessinée, à l'aide du planimètre.

Bref, un appareil impossible à utiliser en pratique médicale courante.

Sans avoir recours au planimètre, on peut aussi, après avoir décalqué, ou dessiné la surface, mesurer celle-ci en la décomposant en aires simples suivant la méthode de Thomas SIMPSON. Mais, cette dernière nécessite encore des calculs assez longs.

Aussi, désirant obvier à ces inconvénients, et éviter l'emploi d'appareils coûteux, ou de procédés de calcul compliqués (et d'ailleurs sujets à erreurs), avons-nous décidé de chercher et de réaliser une instrumentation nouvelle, très simple, permettant de généraliser la pratique de la méthode graphique.

Cette instrumentation a pour principe de base le fait d'observation suivant :

la réaction cutanée affecte dans tous les cas (ou du moins, dans la grande majorité des cas), une forme circulaire, son contour étant centré sensiblement sur le point de piqure (2) (voir Fig. IX).

On est donc en droit d'évaluer sa surface à l'aide de la formule : $S = \pi r^2$.

Cependant, étant donné que la ligne de démarcation entre la zone réactionnelle et la peau saine n'est pas absolument régulière, mais légèrement festonnée, et que, par conséquent, les rayons du cercle de réaction sont inégaux, il convient, pour être exact, d'évaluer, non pas la surface théorique rigoureusement circulaire, mais la surface du *cercle moyen* équivalent.

Il suffit, pour cela, de mesurer un nombre aussi grand que

(1) LECOMTE DU NOÛY, *Le temps et la vie*. Paris, 1936 (N. R. F.), chapitre V, p. 105.

(2) Nous ne tenons pas compte des formes aberrantes qui peuvent être dues à des erreurs de technique.

possible (n) de rayons, dans des directions différentes ; de porter au carré chacun d'eux, et d'additionner ces carrés ; puis, de diviser par n le total obtenu ; enfin, de multiplier ce carré moyen par π , pour trouver le cercle moyen.

Mais, désirant simplifier ces calculs, et remarquant, d'autre part, que les différences de grandeur entre les rayons (dans des directions différentes) étaient très faibles (ne dépassaient guère 1 millimètre), nous avons pensé qu'il était légitime de substituer à l'évaluation du *carré moyen* (c'est-à-dire du cercle moyen qui lui est directement proportionnel), l'évaluation du *rayon moyen*.

Nous avons choisi, de plus, pour les mesures dans des directions différentes, un nombre de rayons égal à 10 (ceci pour la commodité du calcul).

Il suffit alors de mesurer (suivant 10 axes différents) et d'additionner les 10 rayons ; puis de diviser par 10 (en déplaçant simplement une virgule) le total obtenu, pour trouver le rayon moyen. Celui-ci est porté au carré et multiplié par π .

Dans nos calculs, nous avons compté $\pi = 3$, au lieu de 3,1416..., l'erreur effectuée en négligeant ces décimales étant infime.

D'ailleurs, connaissant le rayon moyen, on peut encore, pour éviter des calculs, si simples soient-ils, avoir recours à un tableau préparé d'avance, ou à une courbe, donnant la valeur de la surface vraie en fonction du carré du rayon.

Mais, si toutes les simplifications précédentes rendent, certes, moins rigoureuse l'évaluation de la surface réelle de la réaction, elles nous semblent, cependant, légitimes, étant donnée la précision que l'on peut espérer dans l'appréciation même des mesures successives : les erreurs effectuées (erreurs que nous avons mesurées), en utilisant ce procédé de calcul simplifié, n'étant pas supérieures aux erreurs d'expérience et de lecture.

Nous avons pensé, d'ailleurs, que s'il existait vraiment (comme nous le verrons), des variations importantes dans les formes de positivité, ces erreurs d'expérience et de mesures (qui sont faibles) ne suffiraient pas à les masquer, et ne pourraient empêcher d'en dégager les lois évolutives.

Aussi, avons-nous opté pour le dernier procédé décrit, ce-

lui-ci étant légitimé, nous y insistons, par l'existence d'une surface de réaction sensiblement circulaire.

On pouvait alors, pour mesurer les rayons, utiliser une réglette millimétrée, simple ou totalisatrice. Mais les mesures successives obligent à déplacer la réglette dans des directions différentes, ce qui peut être cause d'erreurs. Nous avons donc préféré réaliser une instrumentation autre, très simple d'ailleurs (donc facile à utiliser pour tous), en nous servant de *repères formés*

— soit de *cercles régulièrement espacés et centrés* sur la zone de réaction,

— soit, mieux, de *rayons en pointillés* exactement millimétrés,

ceux-ci étant *gravés* :

a) soit *sur un simple tampon* qui permet d'imprimer le dessin millimétré sur la peau ;

b) soit *sur une loupe* par l'intermédiaire de laquelle on peut examiner, tout en la mesurant, l'aire réactionnelle.

En effet, l'application sur la peau d'un *timbre gradué*, imprimant sur la zone de réaction une série de cercles concentriques de grandeur déterminée, nous a donné une solution simple et assez précise pour permettre, une fois pour toutes, de repérer les limites de la réaction dans toutes ses directions, et de la mesurer *directement* et aisément, sans avoir recours, chaque fois, à un autre appareil de mesure.

Nous avons donc fait construire de tels instruments de mesures dont l'exécution, pour être rigoureusement précise, a nécessité un travail long et minutieux.

Il s'agit d'un tampon, à manche de bois, et à disque de cuivre dont la face inférieure est gravée de cercles concentriques d'un rayon maximum de 12 millimètres. Cette dimension nous ayant paru, à l'expérience, suffisante pour apprécier l'intensité d'une réaction telle que la cuti-réaction tuberculinique.

Le *premier tampon* (fig. I, I bis et I ter) (qui a été réalisé en février 1940), est gravé de 12 cercles concentriques espacés de millimètre en millimètre ; de telle sorte que le cercle central a 1 mm. de rayon, et le cercle périphérique 12 mm. Mais l'expérience nous montrant que l'impression, sur la peau, de cercles



FIG. I, II, III, IV.

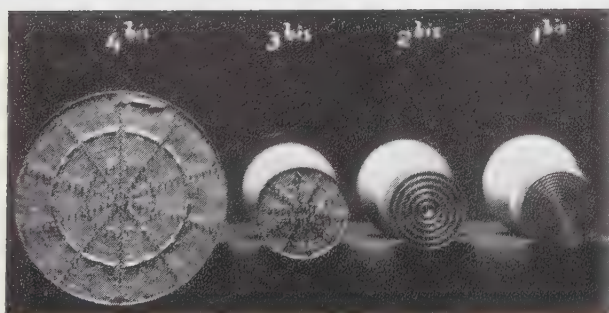


FIG. I bis, II bis, III bis, IV bis.

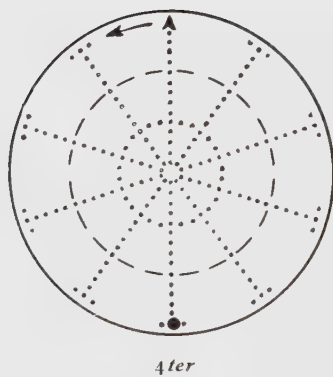
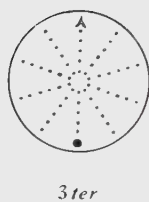


FIG. I *ter*, II *ter*, III *ter*, IV *ter*.

aussi rapprochés, pouvait masquer la coloration propre de la réaction, nous avons fait réaliser alors un *deuxième tampon* (fig. II, II *bis* et II *ter*), de mêmes dimensions que le premier, mais gravé seulement de 6 cercles, au lieu de 12 ; les cercles étant espacés de 2 en 2 millimètres.

Enfin, pour alléger ce tatouage millimétré, et aussi, pour rendre plus facile la mesure des rayons, dans plusieurs directions, l'expérience nous a conduits à faire exécuter un autre modèle :

ce *troisième tampon* (fig. III, III *bis* et III *ter*), est gravé, non plus de cercles continus, mais de cercles en pointillés. Le cercle central a 2 mm. de rayon, et le cercle périphérique (marqué en trait plein) 14 mm. Les points sont, comme dans le cas précédent, espacés de 2 en 2 mm. ; mais ils sont, de plus, disposés en rayons de roue, suivant 10 axes différents (ceci est essentiel pour la rapidité de la mesure directe).

Nous avons fait construire, de plus, sur ce même modèle, un autre tampon (fig. IV, IV *bis* et IV *ter*) de dimensions plus grandes : le cercle périphérique ayant, cette fois, 32 mm. de rayon. Il est utile pour mesurer certaines réactions cutanées, plus intenses et plus étendues que la réaction tuberculinique (par exemple : réaction de SCHICK ; réaction de BURNET...).

Ces deux derniers modèles permettent :

— d'une part, de lire directement et plus facilement les limites de la réaction qui ne sont pas masquées par la couleur de l'encre d'impression ;

— d'autre part, de mesurer 10 rayons différents, donc en divisant simplement par 10 le total obtenu, d'obtenir, directement, le rayon moyen de l'aire de réaction. Il est facile, alors, d'en déduire la surface.

Nota : Il faut signaler que, dans ces mesures, nous avons utilisé une série de cercles espacés de 2 en 2 millimètres, de telle sorte que les rayons correspondants deviennent 2, 3, 4, 5 ou 6 fois plus grands que le rayon initial. Par conséquent, les surfaces des cercles successifs deviennent 4, 9, 16, 25 ou 36 fois plus grandes que la surface du cercle central.

Mais, si le rapport de chacune de ces surfaces à la surface initiale croît constamment, par contre, le rapport de chaque surface à la surface précédente diminue progressivement.

Donc, l'effort réactionnel nécessaire pour passer de l'une à l'autre de ces surfaces successives, décroît, alors même que la surface de réaction augmente.

On pourrait imaginer, d'ailleurs, d'autres séries ; par exemple, une série telle que les surfaces des cercles deviennent 4, 8, 16, 32 fois plus grandes que la surface centrale ; le rapport d'une surface à l'autre restant, alors, constant (chaque surface est double de la précédente). Dans ce cas, les cercles gravés ne sont plus, évidemment, séparés par des intervalles réguliers.

Mais le premier procédé est d'exécution plus simple ; et, de plus, après expérience, *semble mieux cadrer avec l'allure évolutive réelle de la réaction*.

Dans tous les cas, on voit que l'appareil est extrêmement simple, et son emploi pratique ; c'était notre but.

Mais ce procédé de mesure a nécessité, de plus, l'emploi d'une *encre dermatologique spéciale* :

suffisamment tenace, pour ne pas être effacée trop rapidement par le frottement des vêtements sur la peau, mais cependant suffisamment claire pour ne pas masquer la couleur même de la réaction.

En pratique, il suffit d'appliquer le tampon directement sur la peau, sur une surface cutanée assez plane (par exemple, à la face antérieure de l'avant-bras) : puis (s'il s'agit d'une cuti-réaction), de faire la scarification suivant un axe déterminé, vertical ou horizontal, de façon que sa longueur ne dépasse pas le diamètre du cercle central (soit 4 mm.).

S'il s'agit d'une intradermo-réaction, l'injection sera pratiquée, suivant la technique habituelle, dans l'aire comprise à l'intérieur du cercle central.

On suivra, alors, l'extension de la réaction : puis, sa régression.

Les mesures obtenues peuvent donc être, grâce à ce procédé, rapides, tout en demeurant suffisamment précises, compte tenu de l'erreur, minime d'ailleurs, due au coefficient personnel de lecture.

Au lieu d'imprimer ainsi sur la peau des cercles millimétrés, un autre procédé, de même principe, mais de réalisation différente, consiste à observer la réaction à travers une plaque de

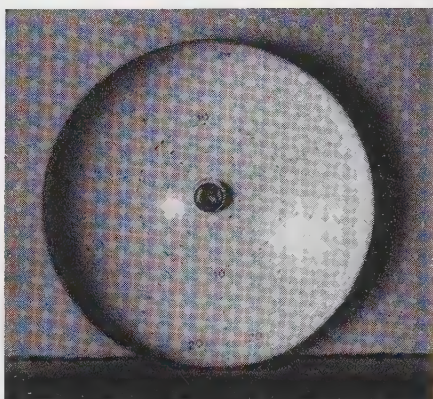


FIG. V.

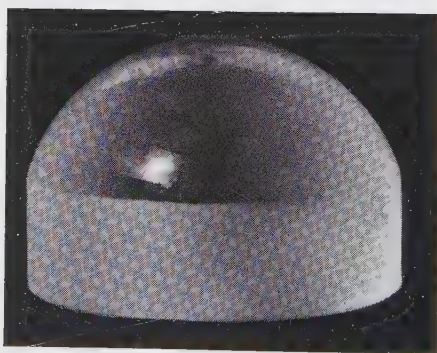


FIG. V *bis*.

verre, ou même une simple plaque de gélatine, ou encore d'une *loupe gravée* de cercles concentriques, continus ou discontinus, et centrée sur l'aire réactionnelle au niveau de laquelle se projettent ainsi les graduations.

La difficulté est de corriger l'erreur de mesure due aux déformations optiques provenant des variations de distance de la loupe à la peau et de la loupe à l'œil. Nous n'insisterons pas sur cette étude.

Cette erreur peut, cependant, être supprimée à condition d'introduire, une fois pour toutes, une correction dans les espacements successifs des cercles gravés.

Nous avons, enfin, rendu cette correction inutile, en faisant en sorte que la distance de la zone de réaction à la loupe reste constante et en particulier nulle, ce qui est obtenu en gravant les cercles continus ou pointillés, à 10 rayons, sur la face inférieure de la loupe. La loupe fait apparaître toutes les caractéristiques de la réaction, tout en permettant les mesures simples directes et rapides, nécessaires en pratique courante (fig. V et V *bis*). Son seul inconvénient est de diminuer légèrement l'intensité de la teinte érythémateuse de la réaction, sans l'effacer cependant.

Nous avons donc pensé qu'il serait utile de faire construire, dès que les circonstances le permettront, une loupe en verre spécial n'absorbant pas les rayons rouges, mais laissant, au contraire, passer ceux-ci.

De plus, il conviendrait peut-être de rendre plus visible la coloration de la réaction en adjoignant à l'antigène injecté une substance colorante ; à condition, naturellement, que celle-ci ne change en rien la composition chimique du produit injecté, et ne modifie pas sa valeur antigénique.

4° La *hauteur* est plus délicate à mesurer que la surface.

En effet, la surélévation de la zone réactionnelle (dans le cas de la cuti-réaction à la tuberculine, par exemple) n'étant guère supérieure, en général, à 2 ou 3 millimètres, il est nécessaire que l'appareil de mesure soit assez précis pour permettre une mesure de 1/10 de millimètre en 1/10 de millimètre.

Dans ce but, nous avons étudié et fait construire, tout d'abord, un appareil basé sur le principe du *Vernier*, celui-ci étant composé :

d'une part, d'une règle fixe, divisée sur une longueur de *9 millimètres en 10 parties égales* ;

d'autre part, d'une règle mobile verticalement (qui se déplace devant la première), divisée sur une longueur de *10 millimètres, en 10 parties égales*.

La précision obtenue est bonne et permet de lire des variations de $1/10$ de millimètre.

Le Vernier est fixé sur un appareil en métal, de forme cylindro-conique (fig. VI). La base de l'appareil, évidée, s'applique sur le plan cutané, au pourtour de la papule de réaction.

La partie supérieure porte la règle fixe du Vernier.

La règle mobile est portée par une tige centrale qui se déplace de bas en haut, d'une hauteur égale à celle dont son extrémité inférieure se trouve soulevée par la papule de réaction sur laquelle elle vient reposer. Si l'aire de réaction est plane, l'extrémité inférieure de la tige centrale n'est plus soulevée, et, à la partie supérieure, les zéros des 2 règles du Vernier coïncident. Si, au contraire, l'aire de réaction est surélevée par rapport aux plans cutanés voisins, l'extrémité de la tige centrale est soulevée, et la règle mobile se déplace devant la règle fixe du Vernier, indiquant la hauteur de la surélévation.

Enfin, nous avons fait construire, ensuite, pour une étude comparative, un deuxième appareil, basé sur le principe du *tonomètre de Bayard* employé pour la mesure de la tension du globe oculaire (appareil qu'il a fallu modifier pour l'adapter à ce système de mesure) (fig. VII).

L'appareil se compose :

— d'une base métallique, partiellement évidée, dont la couronne périphérique repose sur la peau au pourtour de la réaction ;

— d'une tige centrale, verticale et mobile, dont l'extrémité inférieure, placée sur la papule, est soulevée par cette papule de réaction d'une quantité égale à la surélévation de celle-ci par rapport aux plans cutanés sains.

Les mouvements de la tige centrale sont transmis, par l'intermédiaire d'un système à râteau et pignon, à une très légère aiguille mobile sur un cadran gradué en millimètres et $1/10$ de millimètres.

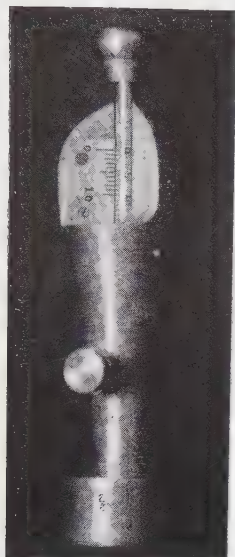


FIG. VI.

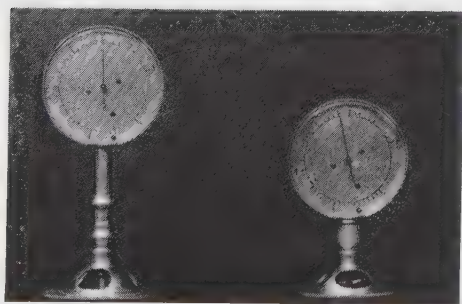


FIG. VII.

Cet appareil a, sur le précédent, l'avantage d'être plus léger, plus stable, et surtout plus sensible aux moindres variations de hauteur qui sont, aussi, plus facilement lisibles sur le cadran (de 360°) qu'elles ne l'étaient, dans le cas précédent, sur le Vernier.

La précision obtenue est de l'ordre du 1/100 de millimètre.

Ainsi, à l'aide du « *timbre gradué* », ou de la « *loupe métrique* », pour les mesures de surface,

à l'aide du « *Vernier* », ou du « *Dermo-Tonomètre* » pour les mesures de hauteur,

nous pouvons obtenir des renseignements parfaitement objectifs et précis quant à l'intensité *vraie* de la réaction cutanée résultant de la mesure, à chaque instant, des facteurs hauteur et surface.

Notons qu'il est possible aussi de suivre l'évolution de la réaction *en la photographiant*.

Il suffit d'un petit appareil photographique à déclenchement automatique, placé sur le bras ou l'avant-bras en regard de la réaction pour obtenir un nombre aussi grand que possible de clichés. Le film obtenu a une double utilisation :

— d'une part, développé sur papier ordinaire ou millimétré, il permet d'obtenir des mensurations successives de la réaction (mensurations faites, soit directement, soit à l'aide de la loupe graduée, soit encore à l'aide du planimètre) ;

— d'autre part, il permet de représenter cinématographiquement, en quelques instants, les différentes étapes de l'évolution de la réaction dans le temps.

Enfin, lorsqu'il s'agit d'une cuti-réaction, il importe, également, d'utiliser un *scarificateur symétrique*. En effet, l'expérience montre que les altérations survenant, parfois, dans la forme de la réaction (forme légèrement elliptique, au lieu de circulaire) semblent bien être dues au fait que la ligne de scarification est tracée suivant un seul axe, et que, de plus, cette ligne est, suivant les cas, de longueur variable et souvent trop grande.

Il faudrait donc utiliser :

— soit un scarificateur en croix,

— soit un scarificateur circulaire (le cercle coupant ayant 2 mm. ou 2 mm. 5 de rayon), afin que la réaction inflam-

matoire diffuse, de façon égale, dans toutes les directions.

L'intérieur de ce cercle peut comprendre la goutte de tuberculine.

La construction, difficile dans les circonstances actuelles, est à l'étude.

Nota. — La réalisation de ce *scarificateur symétrique, ou isotrope* (fig. VIII), a pu être achevée avant que ne soit terminée l'impression du présent travail. Ce scarificateur est constitué de deux éléments :

a) un petit cylindre en cuivre nickelé, percé d'une cheminée centrale et muni d'une vis d'arrêt ;

b) une aiguille cylindrique, à circonférence de base coupante, glissant dans la cheminée centrale du premier cylindre.

La base de l'aiguille de 2 m/m 5 de diamètre, affûtée comme un rasoir, joue le rôle de scarificateur, et permet donc d'entamer la peau suivant une ligne de scarification circulaire constante, mais de profondeur variable à volonté.

Cette base est, de plus, creusée d'une cupule de 4 millimètres de profondeur susceptible de contenir une goutte d'antigène. La quantité d'antigène destinée à être déposée sur la scarification est donc, de ce fait, constante.

La profondeur de la scarification circulaire dépend du dépassement de la lame coupante, dépassement mesurable et variable à volonté en faisant glisser, plus ou moins, l'aiguille centrale dans sa cheminée et en fixant sa position grâce à la vis d'arrêt.

Sur le scarificateur d'étude, on peut apprécier exactement ce dépassement (en millimètres et 1/10 de millimètres) à l'aide d'un Vernier dont la réglette fixe est apposée sur la partie supérieure du cylindre extérieur en cuivre, et dont la réglette mobile est portée par la partie supérieure de l'aiguille centrale.

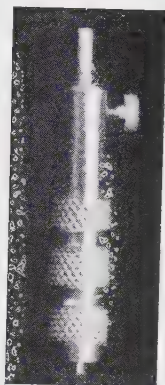
Cette aiguille centrale est mobile, donc facilement stérilisable, et interchangeable.

Le Vernier, indispensable pour mettre au point la technique de la nouvelle scarification, n'existe que sur l'appareil d'étude.

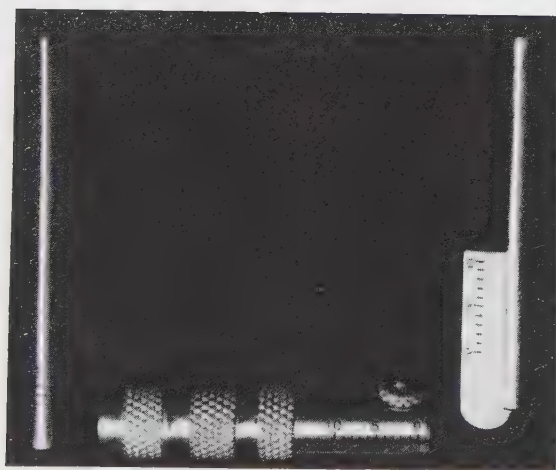
Le scarificateur symétrique de pratique courante est simplement constitué par l'aiguille centrale à base coupante et



1



2



3

FIG. VIII.

1. *Scarificateur d'études* composé du cylindre et de l'aiguille centrale munis d'un vernier.
2. *Scarificateur de pratique courante*, avec son aiguille centrale sans vernier et simplement graduée.
3. *Eléments du scarificateur* vus séparément : au centre, le cylindre ; à gauche, l'aiguille graduée d'emploi courant ; à droite, l'aiguille d'études à vernier.

le cylindrique porte-aiguille, sans Vernier. La partie supérieure de l'aiguille, seulement, est gravée de quelques traits espacés de 1 2 en 1/2 millimètres, et permettant de régler facilement les dépassements utiles de la base coupante, que les études faites ont conduit à adopter.

Il nous faut insister, en terminant ce court exposé :

— sur la nécessité de procéder, dans tous les cas, de façon toujours semblable, ce qui permet de comparer correctement entre eux les résultats obtenus ;

— sur la nécessité d'utiliser, pour chaque catégorie de réactions, des doses constantes d'antigène, dont on aura vérifié le titrage et la stabilité ;

— enfin, sur la nécessité de répéter, à chaque moment, les mesures, sous le contrôle de l'examen clinique attentif de la réaction.

Ces conditions étant obtenues, ces allergographiques traduiront bien l'évolution clinique et quantitative, donc objective, du test cutané, et le pouvoir réactionnel de l'organisme, à chaque instant, vis-à-vis de l'agent extérieur perturbateur.

Signalons, de plus, que les graphiques étant obtenus, il est intéressant :

1^o de mesurer, à l'aide d'un *curvimètre*, la longueur totale de chaque courbe de réaction, et, lorsqu'on aura un nombre suffisant de courbes, d'établir, pour chaque catégorie de tests, la « *courbe moyenne de réaction* », ce qui permettra de chercher l'équation de celle-ci. Il serait intéressant, en effet, de savoir s'il s'agit d'une droite, ou bien d'une courbe parabolique, ou exponentielle... ;

2^o de mesurer, pour chaque graphique, la surface totale de réaction, soit à l'aide d'un planimètre dont l'emploi est alors, ici, plus simple et direct, soit (sans employer d'appareil) à l'aide de la méthode de Thomas SIMPSON, par exemple, et d'établir, aussi, pour chaque catégorie de tests, la « *surface moyenne de réaction* ».

L'établissement de cette courbe moyenne et de cette surface moyenne de réaction doit naturellement se faire séparément pour des sujets de même âge et de catégorie clinique semblable. (D'où des « familles » de courbes.)

III

APPLICATION DE LA MÉTHODE ALLERGOGRAPHIQUE AUX TESTS CUTANÉS D'ALLERGIE

i. - APPLICATION AUX RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

- a) Introduction à l'étude des réactions tuberculiniques.
- b) Observations et expérimentation.
- c) Conclusions.

a) Introduction à l'étude des réactions tuberculiniques

Nous avons appliqué, d'abord, cette nouvelle méthode graphique, à titre d'exemple, aux réactions tuberculiniques.

Parmi ces réactions, cuti et intradermo, constituent les deux épreuves principales, couramment employées dans un but diagnostique, la réaction sous-cutanée ayant été employée surtout dans un but thérapeutique.

Celle-ci est, d'ailleurs, la première en date.

Elle a pour principe de base la notion, établie par KOCH (1) en 1890, que les sujets indemnes de tuberculose ne réagissent pas à l'injection sous-cutanée de tuberculine, tandis que les sujets tuberculisés y sont, au contraire, sensibilisés, et réagissent même à des doses infimes.

Alors que KOCH insiste surtout sur la réaction générale fébrile, et sur la réaction focale, provoquée par cette injection sous-cutanée, EPSTEIN, puis ESCHERICH (en 1892), insistent aussi sur l'importance de la « stickreaktion », c'est-à-dire la réaction locale au point de piqûre, et sur son caractère spécifique.

Mais, c'est à VON PIRQUET et SCHICK que revient le mérite d'avoir mis en valeur cette tuberculino-réaction, à l'origine de laquelle ils font intervenir les *interactions* « *antigène-anticorps* » qu'ils invoquaient déjà dans la genèse des réactions vaccinales et des réactions sériques.

Comme ces dernières, la tuberculino-réaction entre, dès lors, dans le cadre des « phénomènes allergiques ».

L'allergie tuberculinique définit, ainsi, la faculté que détient l'organisme tuberculisé de posséder, vis-à-vis de

(1) R. KOCH, *Bull. Méd. de Paris*, 1890, n° 4, p. 1009 et *British Med. J. London*, n° 2, p. 1193 (1890).

l'antigène tuberculinique, une réactivité différente de celle de l'organisme neuf.

En 1907, Von PIRQUET (1) substitue à cette réaction sous-cutanée, qui n'est pas exempte de dangers, la réaction cutanée épidermique, ou *cuti-réaction* dont il précise les aspects, l'intensité, la durée, et dont il affirme la spécificité, grâce à des contrôles cliniques et anatomo-pathologiques.

La réaction, lorsqu'elle est positive, a l'aspect d'une papule érythémateuse, bien circonscrite, qui apparaît en l'espace de 12 à 24 heures, atteint son maximum en 48 heures environ, puis régresse lentement en 8 à 10 jours, ou parfois plus.

Ce principe étant découvert, d'autres modalités de réaction sont ensuite décrites :

- réaction conjonctivale, de WOLFF-EISSNER ;
- percuti-réaction de MORO ;
- dermo-réaction de LIGNIÈRES ;
- mais, surtout, l'*intradermo-réaction* de MANTOUX (2), qui a l'avantage d'être plus sensible que la cuti-réaction, de permettre, de plus, de varier les doses de tuberculine injectée, et d'établir ainsi, pour chaque sujet, le seuil de sensibilité.

Cuti-réaction de Von PIRQUET, intradermo-réaction de MANTOUX, constituent donc deux épreuves para-cliniques dont on ne saurait méconnaître l'intérêt, d'autant qu'elles sont d'exécution facile, et absolument exemptes d'incidents.

Sont-elles *positives* : elles indiquent que le sujet est, ou a été tuberculisé.

Sont-elles *négatives* : elles indiquent, au contraire, que le sujet est indemne de toute contamination bacillaire, hormis les cas, déjà décrits par Von PIRQUET, où la sensibilité tuberculinique disparaît :

chez des cachectiques, des tuberculeux au dernier degré, des granuliques, et (transitoirement) chez des sujets atteints de rougeole ou d'autres maladies infectieuses, ainsi que chez des sujets soumis à des injections répétées de tuberculine.

Mais ces tests cutanés, dont on ne saurait trop souligner

(1) VON PIRQUET, *Wiener Mediz. Woch.*, 1907, n° 57, p. 1369 ; *S. M. H. Paris*, 18 décembre 1908, t. II, p. 809 et *Presse médicale*, 1908, p. 752.

(2) MANTOUX, *C. R. Ac. Sciences de Paris*, 1908, p. 355 et 502 ; *Presse médicale*, 5 janvier 1910.

l'intérêt, sont-ils cependant le reflet exact de l'allergie tuberculinique ?

Ne faut-il voir :

— dans la négativité de la réaction : qu'un indice certain de non-contamination ;

— et dans sa positivité : qu'un simple indice de tuberculisation, indice d'un état passé, incapable de préviser l'avenir ?

En réalité, on ne doit pas considérer avec autant de rigueur ces résultats.

Contrairement à l'opinion classique, suivant laquelle l'allergie cutanée, étant acquise, persiste indéfiniment, des observations nombreuses montrent qu'un organisme tuberculisé peut perdre sa sensibilité cutanée à la tuberculine, lorsque les lésions déterminées par la contamination se sont, à la longue, éteintes, ou stérilisées (1).

Dans ce cas, d'ailleurs, la sensibilité cutanée survit un certain temps à l'extinction des lésions qui en sont la cause.

Ce virage vers la négativité peut être suivi, en cas de réinfection, d'un nouveau virage vers la positivité, celui-ci étant accéléré par rapport au virage initial de primo-infection.

Ces cas d'*extinction de la sensibilité tuberculinique* ont été mis en valeur par l'*expérimentation* :

expériences de CALMETTE et GUÉRIN, chez les bovidés (2), de BALDWIN et GARDNER, KRAUSE (3), WILLIS (3), SAENZ (4), chez le cobaye,

et aussi par des *faits cliniques* :

Von PIRQUET (5) signale, en effet, que la sensibilité cutanée à la tuberculine peut s'atténuer considérablement chez des sujets anciennement tuberculisés, mais cliniquement bien portants.

(1) CANETTI, Thèse de Paris 1939 : *Les réinfections tuberculeuses latentes du poumon*.

(2) CALMETTE, *L'infection bacillaire et la tuberculose* (édition 1936, p. 881).

(3) KRAUSE, WILLIS, cités par CALMETTE, in *infection bacillaire et tuberculose*, p. 631.

(4) SAENZ, *Pr. méd.*, 27-30 novembre 1940, p. 955.

(5) Von PIRQUET, *Allergie*. Berlin, 1910, p. 54.

De nombreux auteurs signalent, de plus :

— soit des cas paradoxaux de calcifications pulmonaires radiologiques chez des sujets ayant une cuti ou intradermo négative (POPPER et AUBERT (1), DEBENEDETTI (2), OPIE et Mac PHEDRAN (3), ROLLAND (4), ARMAND-DELILLE (5) ;

— soit des cas de virage à rebours de la cuti, ou intradermo, chez des sujets ayant présenté antérieurement une réaction positive.

Les statistiques les plus importantes sont, à ce point de vue, celles des auteurs américains, en particulier, de PARETSKY (6), LONG (7), CRIMM et SCHORT, qui, dans certains cas, ont pu suivre le cycle complet des réactions cutanées : positivité, négativité, positivité.

Les auteurs allemands, les auteurs français (TROISIER (8), PAISSEAU et VALTIS (9), KOURILSKY (10), CHEVALLEY (11)...) signalent, également, de tels faits.

Donc, absence de sensibilité cutanée à la tuberculine ne veut pas toujours dire : état non allergique, mais, dans certains cas : allergie inapparente.

De plus, l'allergie, étant acquise, n'est pas identique chez des individus différents ; et enfin, chez un même individu, elle n'est pas immuable et stable, mais au contraire, susceptible de varier sous l'influence de causes déterminées.

C'est pour étudier ces variations qu'il est utile de répéter les épreuves tuberculiniques, de dresser un *bilan numérique et graphique* des réactions pratiquées, afin de *pouvoir les comparer entre elles*, en insistant encore, non seulement :

sur l'intensité de la réaction,
mais encore :

- (1) POPPER et AUBERT, *Rev. Tub.*, 1936, p. 460.
- (2) DEBENEDETTI, *Rev. Tub.*, 1936, p. 1101.
- (3) OPIE et Mac PHEDRAN, *Am. J. of Hyg.*, 1935, n° 2, p. 644.
- (4) (5) ROLLAND, ARMAND-DELILLE, *Soc. de la Tuberc.*, 9 novembre 1940.
- (6) PARETSKY, *Amer. Review of Tuberc.*, 1936, 33, p. 370.
- (7) LONG, *Amer. Rev. of Tub.*, 1939, 40, p. 607.
- (8) TROISIER, *Pr. méd.*, 1929, p. 137.
- (9) PAISSEAU et VALTIS, *Pr. méd.*, 1938, p. 225.
- (10) KOURILSKY, *Rev. de la Tub.*, 1935, p. 345.
- (11) CHEVALLEY, *S. M. H. P.*, 11 octobre 1940, p. 657.

sur sa vitesse d'apparition, sa rapidité d'accroissement et de régression.

Le graphique obtenu représente donc la « *forme de réaction* », ou encore la « *forme de positivité* ».

Car il n'y a pas *une* allergie, mais des « *formes allergiques* ».

En résumé, nous nous proposons :

d'une part, de pratiquer des cuti et intradermo-tuberculiniques chez le plus grand nombre possible d'individus ;

d'autre part, de répéter chez chacun d'eux les épreuves à intervalles réguliers.

En effet, notre but est de chercher :

1° Si, chez des sujets différents, les « *formes de positivité* » sont identiques ou si elles diffèrent ; et, dans ce cas, si les variations introduites dans l'*allure de la courbe de réaction* sont irrégulières, anarchiques, ou si, au contraire, elles ne peuvent être classées en *groupes définis, caractéristiques* de tel ou tel état morbide déterminé.

2° Si, chez un même sujet, la « *forme de positivité* » reste identique, ou si elle se modifie ; et, dans ce cas, si ses *variations* sont en relation avec des facteurs physio-pathologiques caractérisés.

b) Réactions tuberculiniques.

Observations et graphiques

Nous avons recueilli 11 observations relatives à des sujets d'âges variables, et atteints d'affections diverses, ou apparemment sains. (Tous les sujets examinés sont de race blanche et de nationalité française.)

Le test pratiqué a été, dans tous les cas, la cuti-réaction de Von Pirquet, et l'antigène employé a été la tuberculine brute de l'Institut Pasteur. Les cuti-réactions ayant été faites à des dates différentes, nous n'avons pas pu nous servir, pour toutes, du même flacon de tuberculine. Mais, cette tuberculine brute est de composition suffisamment constante et stable pour que l'on puisse ne pas tenir compte de ce dernier facteur.

Chez 6 de ces sujets, la cuti-réaction a été pratiquée à 2 reprises, à 2 mois d'intervalle environ.

Chez les 5 autres, les circonstances nous ont empêchée de répéter l'épreuve.

Nous nous proposons d'étendre ultérieurement ces expériences, en pratiquant non seulement des cuti, mais aussi des intradermo-réactions, et aussi en utilisant, non seulement la tuberculine habituelle (ancienne tuberculine de Koch), mais encore des tuberculines purifiées telles que la P. P. D. américaine (Purified-Protein-Derivated), afin de comparer les résultats obtenus.

Notons que la température ambiante étant capable d'intervenir sur l'état vaso-moteur cutané, donc pouvant peut-être causer des variations dans l'aspect de la réaction cutanée, il importe de connaître quelle est, à chaque examen, cette température.

Les sujets examinés par nous étaient, pour la plupart, hospitalisés, et de ce fait, n'étaient pas soumis, durant toute l'évolution de la réaction, à des variations thermiques notables.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

D... Jacques, 5 ans, antécédents non connus, entré à l'hôpital le 15 février 1941 pour état fébrile (38°-39°).

Quelques jours après, apparition d'un *érythème noueux* typique.

Cuti + ; *Radio pulmonaire* : trame très marquée dans toute l'étendue des champs pulmonaires, mais pas de champignon ganglio-pulmonaire para-hilaire.

Le 14 mars : scarlatine typique, avec exanthème et énanthème. Eruption disparue au bout de 5 jours.

L'enfant reste ensuite apyrétique.

Une nouvelle *cuti-réaction* est pratiquée le 30 mars 1941 (méthode graphique).

(Graphique I). — Résultats :

- *temps d'apparition de la réaction (Ta)*..... = 5 heures
- *temps d'apparition de l'acmé (Tmx)*..... = 20 heures
- *surface maxima* au moment de l'acmé (*Smx*)..... = 99 m/m²
- *hauteur maxima* (à la 45^e heure)..... = 2 m/m.
- *durée totale de la réaction*..... 216 heures (soit 9 jours)
- *temps de disparition (Td)* (compté à partir de l'acmé jusqu'à l'effacement de la réaction)..... = 196 h.
- *aspect de la réaction* : rouge vif, à l'acmé, avec petite phlyctène centrale qui se dessèche ensuite pour former une croûte superficielle.

La croûte tombe le 8^e jour. Le 9^e jour, la réaction inflammatoire a complètement disparu, laissant à sa place une petite aire cicatricielle rosée.

Donc :

Hmx et Smx assez importantes ;
apparition et acmé très précoces ;
effacement assez rapide.

OBSERVATION II.

H... Raymonde, 6 ans.

Antécédents : père et mère bien portants, mais tuberculose pulmonaire chez un oncle, et tuberculose ganglionnaire chez une sœur aînée.

Erythème noueux typique survenu le 20 mars 1941 au décours d'une rougeole.

Radio pulmonaire : taches micro-nodulaires, floues, localisées aux régions para-hilaires, des deux côtés.

Etat fébrile persistant pendant une huitaine de jours (entre 38° et 38°5), puis apyrexie.

Cuti-réaction pratiquée le 30 mars 1941.

(Graphique II). — Résultats :

— <i>Ta</i>	— 7 h.
— <i>Tmx</i>	= 35 h.
— <i>Smx</i>	= 108 m/m ²
— <i>Hmx</i>	= 2 m/m. 5/10
— <i>durée totale de la réaction</i>	242 h. (soit 10 jours)
— <i>temps de disparition (Td)</i>	— 207 h.
— <i>aspect</i> : rouge vif, phlyctène centrale (au moment de l'acmé) ; puis, croûte centrale entourée d'une aréole rouge sombre, et ensuite brunâtre.	

Effacement complet de l'aréole inflammatoire le 10^e jour.

Mais disparition de la croûte seulement le 11^e jour, laissant apparaître une petite aire cicatricielle.

Donc, là aussi :

réaction *intense* en surface et en hauteur ;
apparition et acmé *précoces* ;
disparition *assez rapide*.

OBSERVATION III.

D... Robert, 14 ans.

Antécédents : mère décédée de tuberculose pulmonaire en 1937.

L'enfant avait une cuti + en 1937, et il a fait un *séjour* de 2 ans en *préventorium* de 1937 à 1939. Mais, nous n'avons pas d'autres renseignements médicaux.

En octobre 1940, l'enfant est apparemment bien portant, il est apyrétique ; la radio pulmonaire n'a pu être faite.

Cuti-réaction le 3 octobre 1940 (voir Fig. IX).

(*Graphique III*). — *Résultats* :

- <i>T_{mx}</i>	= 48 h.
— <i>S_{mx}</i>	= 147 m/m ²
— <i>H_{mx}</i>	= 2 m/m.
— <i>durée totale de la réaction</i>	300 h. (env. 12 jours)
— <i>T_d</i>	= 252 h.
— <i>aspect</i> : rose, puis rouge vif, au moment de l'acmé.	

La réaction pâlit ensuite progressivement, laissant après elle une légère pigmentation.

2^e *cuti-réaction* le 3 décembre 1940 (n'a pas été faite au même point que la 1^{re}).

(*Graphique III bis*). — *Résultats* :

- <i>T_a</i>	= 6 h.
— <i>T_{mx}</i>	= 48 h.
— <i>S_{mx}</i>	= 169 m/m ²
- <i>H_{mx}</i>	= 2 m/m.
- <i>durée totale de la réaction</i>	= 260 h.
- <i>T_d</i>	= 212 h.

OBSERVATION IV.

D... Jeanine, 6 ans.

Antécédents : rien à signaler.

En 1938, l'enfant avait une cuti négative.

En octobre 1940, l'enfant présente une angine diphtérique, d'ailleurs sans gravité. La cuti pratiquée à ce moment est positive.

Etat général assez médiocre.

Radio pulmonaire : normale.

Cuti-réaction le 3 octobre 1940 (voir Fig. IX).

(*Graphique IV*). — *Résultats* :

— <i>T_{mx}</i>	= 48 h.
— <i>S_{mx}</i>	= 108 m/m ²
— <i>H_{mx}</i>	= 1 m/m. 7/10
— <i>durée totale de la réaction</i>	380 h. (soit 15 jours env.)
— <i>T_d</i>	= 332 h.
— <i>aspect</i> : rose, puis rouge pâle ; effacement progressif avec légère desquamation.	

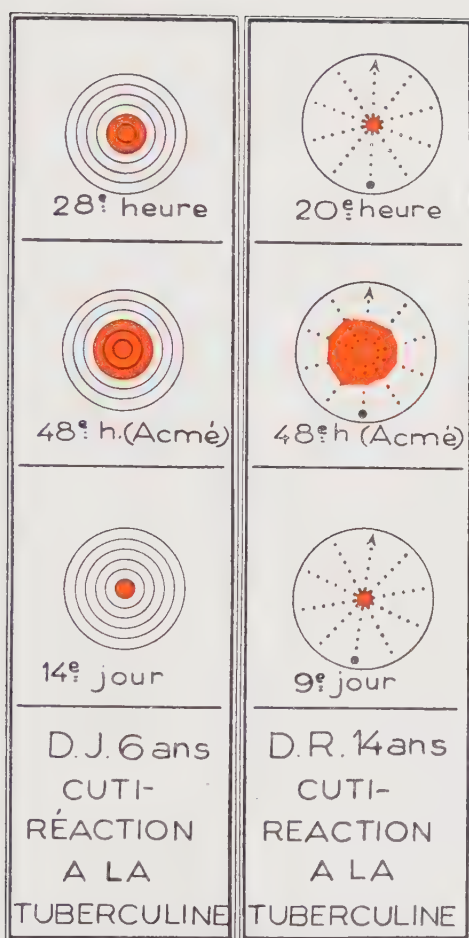


FIG. IX.

2^e cuti-réaction le 3 décembre 1940.

(Graphique IV bis). — Résultats :

- apparition..... réaction non apparue à la 6^e heure
apparue à la 24^e heure
- T_{mx} — 48 h.
- S_{mx} = 48 m/m²
- H_{mx} — 1 m/m.^{7/10}
- durée totale de la réaction = 366 heure
- T_d — 318 h.
- même aspect qu'à l'examen précédent.

OBSERVATION V.

H... Anne-Marie, 10 ans.

Antécédents personnels et familiaux : rien à signaler.

Etat général excellent.

Radio pulmonaire : normale.

Cuti-réaction le 27 décembre 1940.

(Graphique V). — Résultats :

- apparition..... la réaction est lue seulement à la 18^e h.
elle est, à ce moment, déjà positive.
- T_{mx} = 92 h.
- S_{mx} = 61 m/m²
- H_{mx} = 1 m/m.
- durée totale de la réaction..... environ 500 heures (soit 20 jours)
- T_d = 408 h.
- aspect : rouge pâle ;
effacement progressif, avec légère desquamation.

2^e cuti-réaction le 22 mars 1941.

(Graphique V bis). — Résultats :

- T_a = 9 h.
- T_{mx} = 60 h.
- S_{mx} = 108 m/m
- H_{mx} = 8/10 m/m.

Nous n'avons pu suivre la réaction jusqu'à son effacement complet. Mais, celle-ci est encore persistante le 12^e jour.

Il faut signaler que, entre ces deux examens, l'enfant a présenté une rougeole (au mois de février), avec éruption intense pendant 8 jours.

OBSERVATION VI.

H... Pol, 40 ans.

Antécédents : rien à signaler.

Etat général excellent.

La radio pulmonaire n'a pu être faite.

Cuti-réaction le 27 décembre 1940.

(*Graphique VI*). — *Résultats* :

— <i>Tmx</i>	48 h.
· <i>Smx</i>	— 37 m/m ²
— <i>Hmx</i>	= 8/10 m/m.
— <i>durée totale de la réaction</i>	456 h. (soit 19 jours)
· <i>Td</i>	= 408 h.
— <i>aspect</i> : rouge pâle ; effacement progressif suivi d'une légère desquamation.	

2^e *cuti-réaction* le 23 mars 1941.

(*Graphique VI bis*). — *Résultats* :

— <i>Tmx</i>	= 48 h.
· <i>Smx</i>	— 83 m/m ²
— <i>Hmx</i>	— 7/10 m m.
— <i>aspect</i> : rouge vif.	

Nous n'avons pu suivre la réaction jusqu'à son effacement complet. Elle est encore persistante le 11^e jour.

Entre les 2 épreuves, il n'y a eu aucun changement apparent dans l'état physiologique du sujet examiné.

OBSERVATION VII.

G... Simone, 17 ans.

Antécédents familiaux : père décédé de tuberculose pulmonaire en 1936.

Antécédents personnels : a fait un séjour de 3 ans en préventorium, de 1933 à 1936 (aucun renseignement médical).

En décembre 1940, est bien portante ; apyrétique ; ne tousse pas.

Radio pulmonaire : calcification para-hilaire droite.

Cuti-réaction le 26 décembre 1940.

(*Graphique VII*). — *Résultats* :

- *apparition* entre la 6^e et la 24^e heure ;
- *Tmx* — 96 h.
- *Smx*..... = 75 m/m²
- *Hmx* = 1 m/m.
- *durée totale de la réaction* 600 h. (soit 20 jours)
- *Td*..... = 504 h.
- *aspect* : rouge pâle ;
effacement progressif avec légère desquamation.

2^e *cuti-réaction* le 22 mars 1941.

(*Graphique VII bis*). — *Résultats* :

- *Ta* = 12 h.
- *Tmx* = 72 h.
- *Smx*..... = 68 m/m²
- *Hmx* = 1 m/m. 1/10
- *durée totale de la réaction*..... 440 h. (soit 18 jours)
- *Td* — 368 h.

OBSERVATION VIII.

M^{lle} T..., 26 ans.

Antécédents : en 1938, *épisode pulmonaire vraisemblablement tuberculeux* (nous n'avons pas de renseignements médicaux).

Séjour en sanatorium de novembre 1938 à décembre 1939 (B. K. = 0).

En décembre 1940 : examen général : rien à signaler. Etat général excellent. Apyrexie.

Radio pulmonaire : petites calcifications para-hilaires à droite.

Cuti-réaction le 7 janvier 1941.

(*Graphique VIII*). — *Résultats*.

- *Ta* = 12 h.
- *Tmx* 60 h.
- *Smx*..... = 54 m/m²
- *Hmx* = 1 m/m. 1/10
- *durée totale de la réaction* = 560 h. (soit 23 jours)
- *Td*..... 500 h.
- *aspect* : rouge clair ;
effacement progressif.

OBSERVATION IX.

D... Andrée, 27 ans.

Antécédents : tuberculose pulmonaire ancienne.

Pneumothorax artificiel gauche de 1933 à 1938.

Depuis : bon état général, bacilloscopie constamment négative.

En 1939 : accouchement normal, à terme.

L'enfant est actuellement bien portant et a une cuti négative, bien qu'il ait vécu en contact avec sa mère.

8 mars 1941 : scarlatine typique, éruption disparue en 5 à 6 jours.

Ultérieurement : bon état général, apyrexie.

Radio pulmonaire : poumon droit normal ; le poumon gauche présente surtout des lésions scléreuses, avec rétraction de l'hémithorax et déviation médiastinale vers la gauche ; calcifications multiples au 1/3 supérieur du poumon ; gros épaississement pleural, avec persistance d'une petite poche liquidienne enkystée au 1/3 moyen.

La bacilloscopie est négative.

Cuti-réaction le 2 avril 1941.

(Graphique IX). — Résultats :

— <i>Ta</i>	= 6 h.
— <i>Tmx</i>	= 100 h.
— <i>Smx</i>	= 37 m/m ²
— <i>Hmx</i>	= 1 m/m.
— <i>aspect</i> : réaction d'intensité faible, de couleur rose pâle ; encore persistante, cependant, le 16 ^e jour.	

OBSERVATION X.

H... Gabrielle, 35 ans.

Antécédents : rien à signaler.

Décembre 1940 : bon état général, apyrexie.

Radio pulmonaire : normale.

Grossesse de 1 mois 1/2 environ.

Cuti-réaction le 27 décembre 1940 :

(Graphique X). — Résultats :

— <i>apparition</i>	1 ^{re} lecture faite à la 18 ^e h. réaction + ;
— <i>Tmx</i>	= 92 h.
— <i>Smx</i>	= 31 m/m ²
— <i>durée totale de la réaction</i>	= 24 jours
— <i>Td</i>	= 504 h.
— <i>aspect</i> : rose pâle ; effacement progressif.	

2^e cuti-réaction le 22 mars 1941.

(Graphique X bis). — Résultats :

- apparition..... entre la 6^e et la 12^e heure
- *Tmx* = 36 h.
- *Smx*..... = 37 m/m²
- *Hmx*..... = 6/10 m/m.
- la réaction est encore persistante le 12^e jour.

La réaction est un peu plus intense que la précédente ; et surtout, l'acmé est plus précoce.

Dans l'intervalle des 2 épreuves, M^{me} H... a fait une fausse couche.

OBSERVATION XI.

D... Simone. 25 ans.

Antécédents : rien à signaler.

Etat général excellent, apyrexie.

La radio pulmonaire n'a pu être faite.

Cuti-réaction le 3 décembre 1940.

(Graphique XI). — Résultats :

- apparition : 1^{re} lecture faite à la 24^e heure ; réaction + ;
- *Tmx* = 70 h.
- *Smx*..... = 19 m/m²
- *Hmx*..... = 1 m/m. 2, 10
- aspect : réaction peu intense, rose pâle ; encore persistante le 19^e jour ; nous n'avons pu la suivre jusqu'à son effacement complet.

RAPPORTS

CUTI-RÉACTIONS A LA TUBERCULINE.

Nous désignons par :

$$\left. \begin{array}{l} \frac{Smx}{Tmx} \\ \frac{Hmx}{Tmx} \end{array} \right\} \text{et : } \left. \begin{array}{l} \frac{Smx}{Td} \\ \frac{Hmx}{Td} \end{array} \right\}$$

les rapports de croissance (exprimant la *vitesse* d'accroissement de la réaction) ;

les rapports de décroissance (exprimant la *vitesse* d'effacement de la réaction).

Toutes les valeurs sont converties en millimètres, soit (suivant l'échelle employée) :

- surface 10 m/m. = 10 m/m²
- hauteur..... 10 m m. = 1 m m.
- temps 1 m/m. = 2 heures

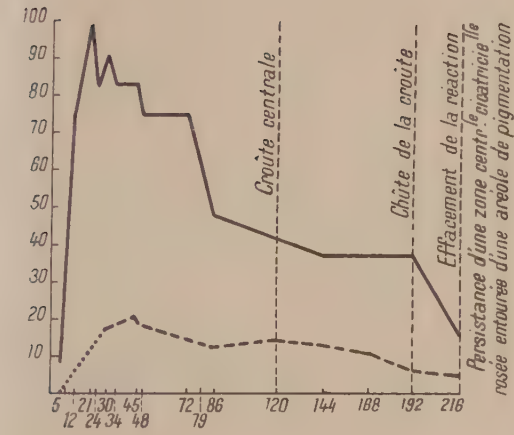
TABLEAU I

CUTI-RÉACTIONS A LA TUBERCULINE.

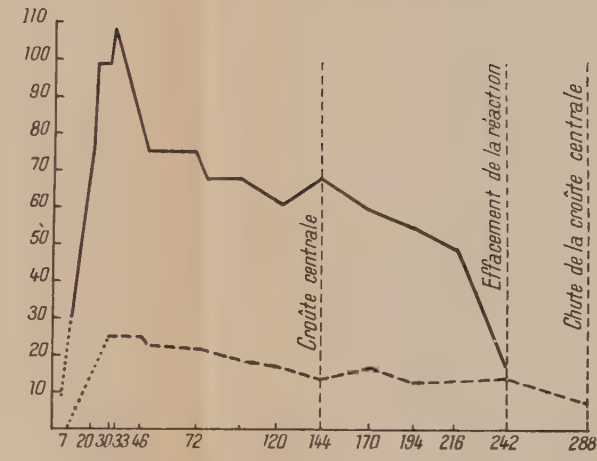
	Smx	Hmx	Tmx	Td	$\frac{Smx}{Tmx}$	$\frac{Smx}{Td}$
I. — D. J., 5 ans	99	20	10	98	9,9	1
II. — H. R., 6 ans	108	25	17	104	6,3	1
III. — D. R., 14 ans.....	147	20	24	126	6,12	1,15
IV. — D. J., 6 ans	108	20	24	166	4,5	0,65
V. — H. A. M., 10 ans..	61	10	46	204	1,32	0,3
VI. — H. P., 40 ans.....	37	6	24	204	1,54	0,2
VII. — G. S., 17 ans	75	10	48	252	1,56	0,3
VIII. — T., 26 ans.....	54	11	30	250	1,8	0,2
IX. — D. A., 27 ans	37	10	50	(150 ?)	0,74	(0,2 ?)
X. — H. G., 35 ans.....	31		46	252	0,67	0,12
XI. — D. S., 25 ans.....	19	12	35	(140 ?)	0,54	(0,13 ?)

Nota : les graphiques représentés ci-après ont été réduits de moitié par rapport à leurs dimensions initiales.

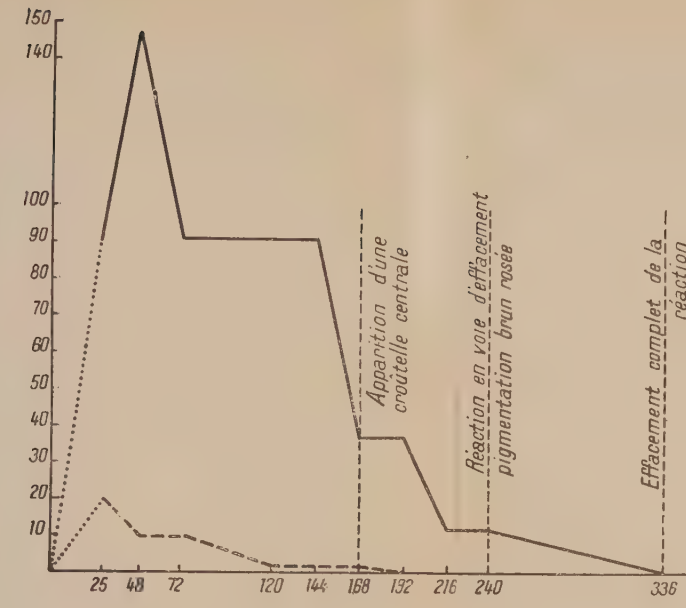
D. J. (5 ans) **I**, cuti le 30-3-1941



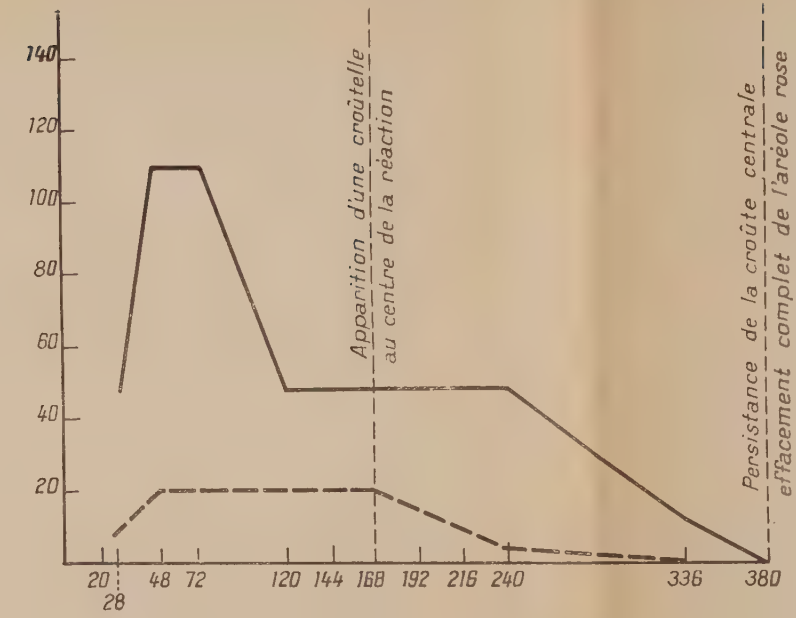
H. R. (6 ans) **II**, cuti le 30-3-1941



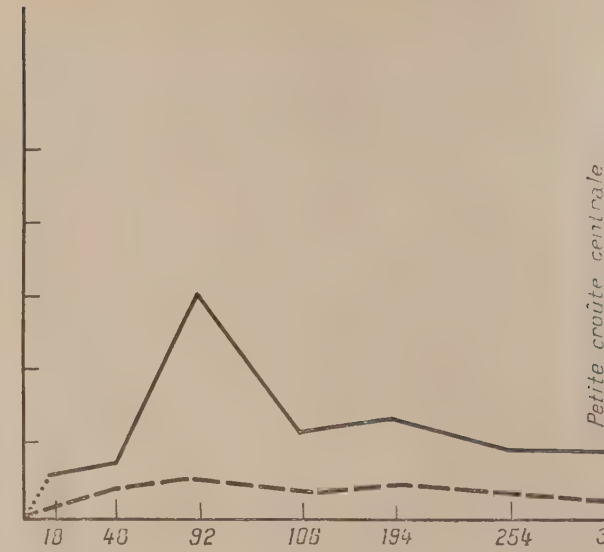
D. R. (14 ans) **III**, cuti le 3-10-1940



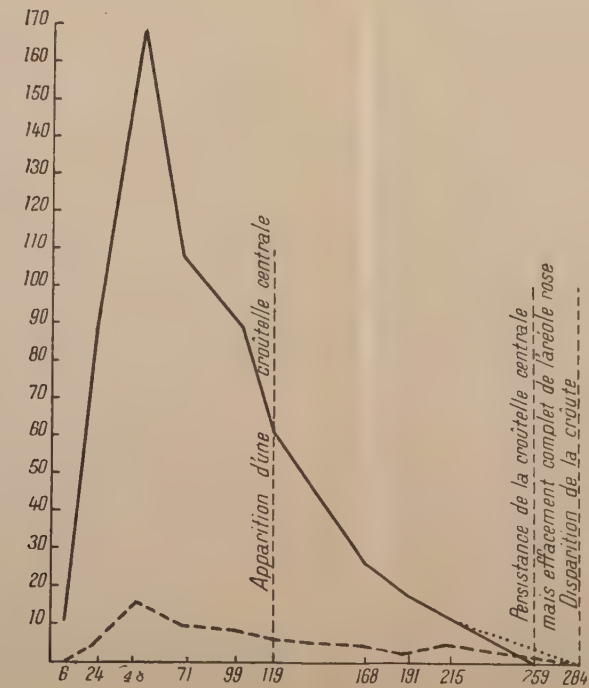
D. J. (6 ans) **IV**, cuti le 3-10-1940



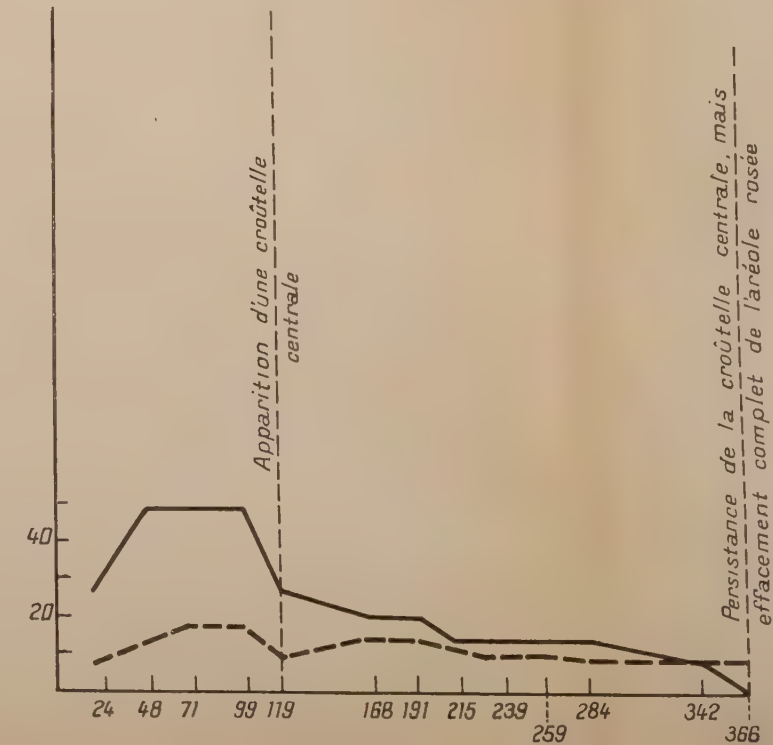
H. A.-M. (10 ans) **V**, cuti le 3-10-1940



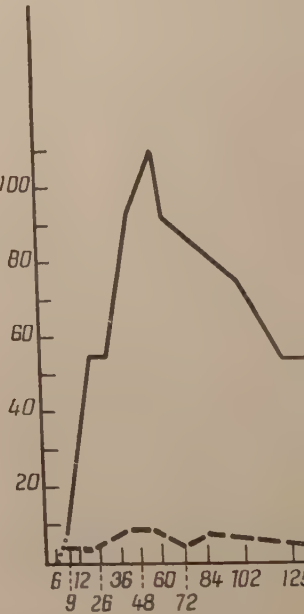
D. R. (14 ans) **III bis**, cuti le 3-12-1940



D. J. (6 ans) **IV bis**, cuti le 3-12-1940



H. A. M. (10 ans) **V bis**, cuti le 3-12-1940

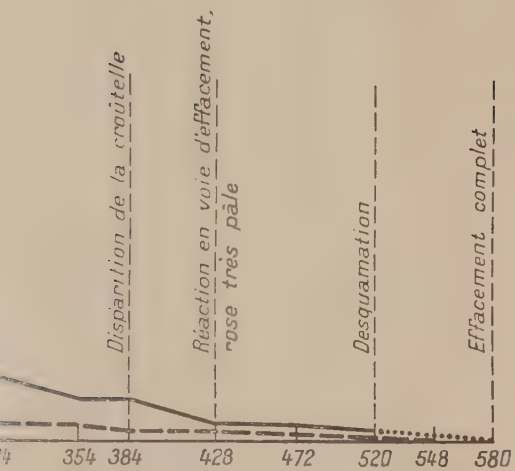


Echelle

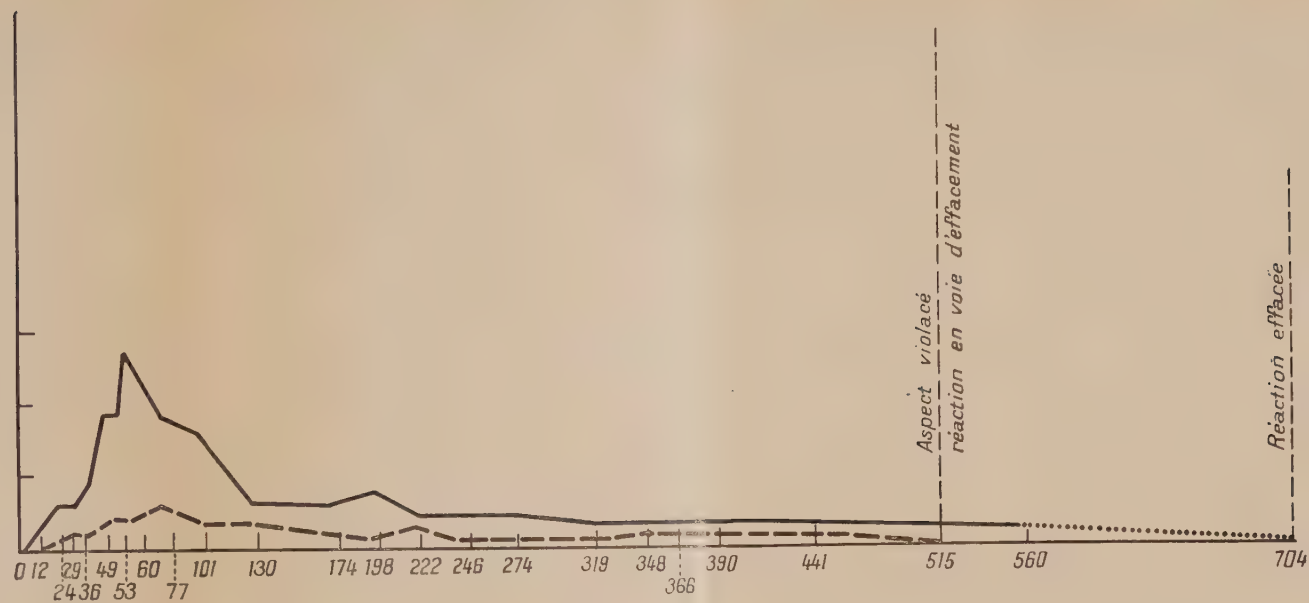
En abscisse : Heures 1 mm. = 4 heures.

En ordonnée : Surfaces (en traits continus) 10 mm. = 20 mm²
Hauteurs (en traits discontinus) 10 mm. = 2 mm.

cuti le 27-12-1940



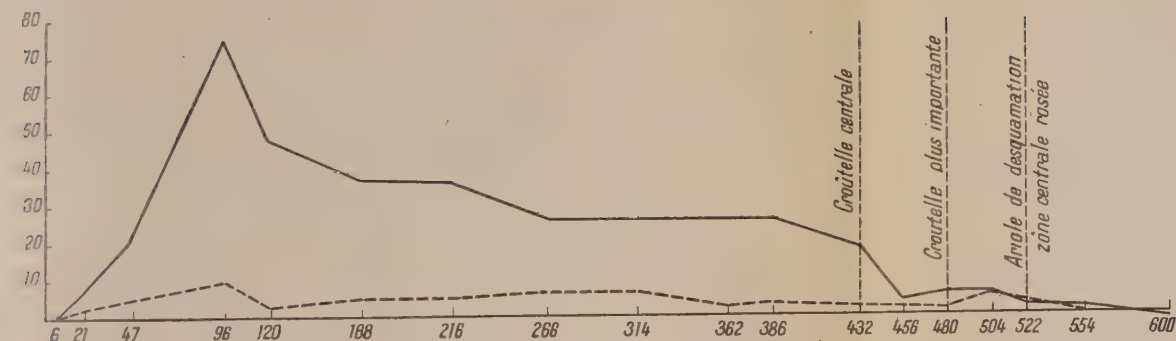
T. (26 ans) VIII, cuti le 7-1-1941



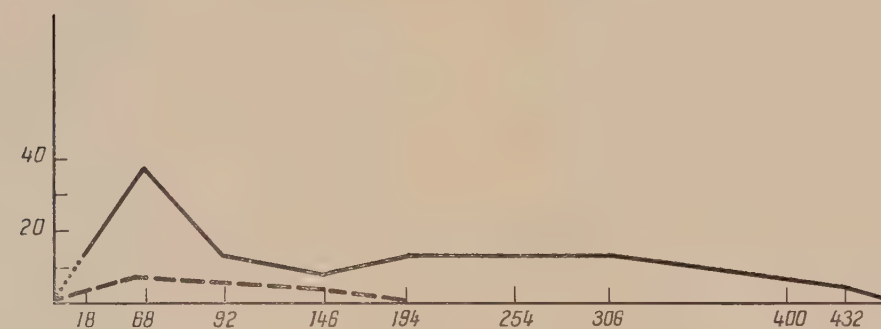
, cuti le 22-3-1941



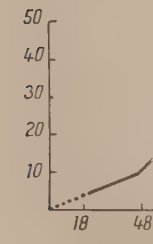
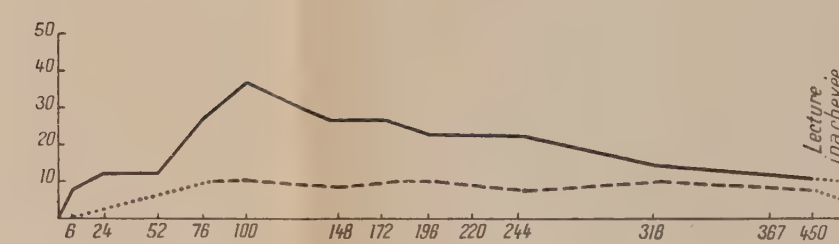
G. S. (17 ans) **VII**, cuti le 26-12-40



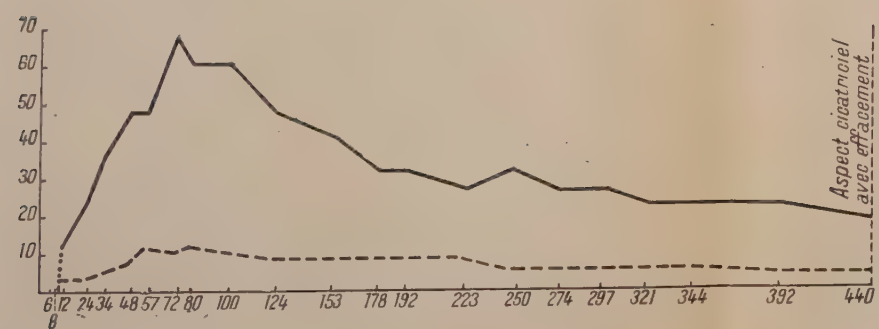
H. P. (40 ans) **VI**, cuti le 27-12-1940



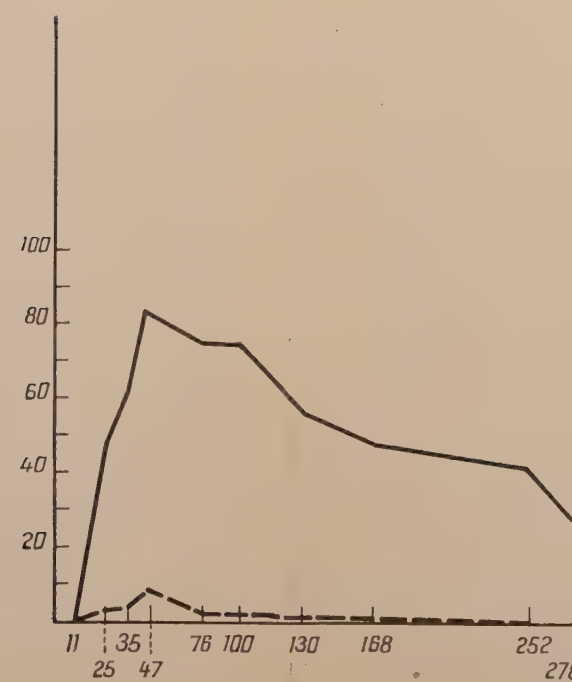
D. A. (27 ans) **IX**, cuti le 2-4-1941



G. S. (17 ans) **VII bis**, cuti le 22-3-1941

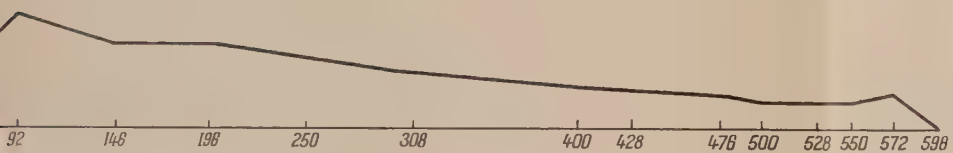


H. P. (40 ans) **VI bis**, cuti le 23-3-1941

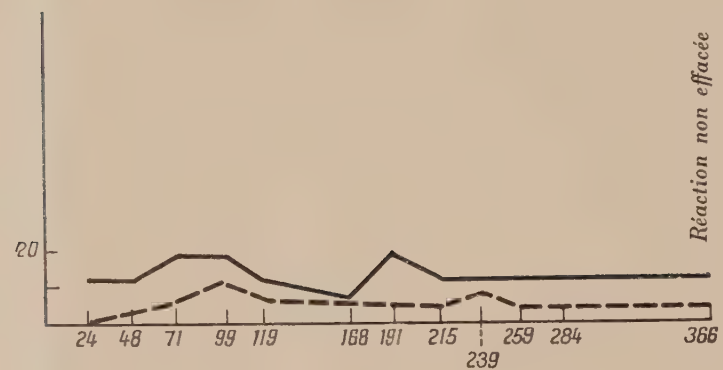


Echelle
 En abscisse : Heures 1 mm. = 4 heures.
 En ordonnée } Surfaces (en traits continus) 10 mm. = 20 mm²
 } Hauteurs (en traits discontinus) 10 mm. = 2 mm.

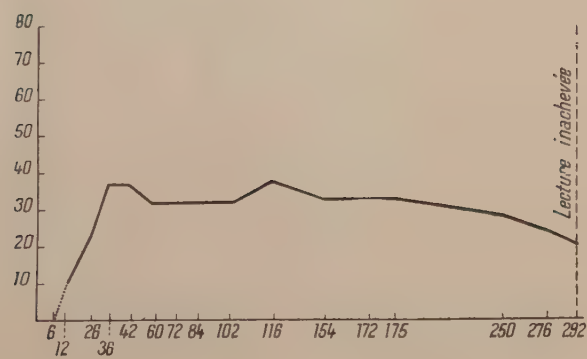
H. G. (35 ans) **X**, cuti le 27-12-1940



D. S. (25 ans) **XI**, cuti le 3-12-1940



H. G. (35 ans) **X bis**, cuti le 22-3-1941



c) Réactions à la tuberculine.

Conclusions

La lecture des courbes de réaction, qui ne sont encore malheureusement qu'en trop petit nombre, met en évidence plusieurs points :

1^o *Les positivités sont différentes entre elles, d'un sujet à l'autre.*

Il suffit de comparer, par exemple, les courbes I et X, pour s'en rendre compte.

2^o *La différence porte, non seulement sur l'intensité maxima (Acme) de la réaction, mais aussi sur son évolution dans le temps, c'est-à-dire, la vitesse d'apparition de la réaction et de son maximum, et sa vitesse de décroissance.*

Ainsi, dans *le cas I*, la surface maxima est assez grande : 99 m m² ; l'acmé est précoce : 20 heures ; le temps de disparition (compté à partir de l'acmé jusqu'à l'effacement complet de la réaction) est de 9 jours environ.

Au contraire, dans *le cas X*, la surface maxima est petite : 31 m m² ; l'acmé beaucoup plus tardive : 92 h. ; le temps de disparition infiniment plus grand : 24 jours environ.

Les courbes ont donc des *formes différentes d'un individu à l'autre.*

La hauteur de la réaction, qui exprime, en somme, l'état de papule, d'infiltration, a une évolution sensiblement parallèle à celle de la surface. Mais, d'une courbe à l'autre, les différences de hauteur sont plutôt moins marquées que ne le sont les différences de grandeur des surfaces. Les courbes de hauteur sont donc peut-être, au premier coup d'œil, moins caractéristiques que les courbes de surface. Mais il est utile, malgré tout, d'en tenir compte.

3° *La forme de la courbe est beaucoup plus caractéristique que l'intensité même de la réaction.*

En effet, des individus différents peuvent présenter des réactions d'intensités différentes mais des formes de courbe assez voisines.

Ainsi, les courbes VII et VII *bis*, et VIII, sont comparables, et cependant les intensités maxima ne sont pas égales.

Et, inversement, les formes de courbe peuvent être différentes avec des intensités maxima de même grandeur.

Ainsi, les courbes VI et IX ont une intensité maxima de même valeur ($S_{mx} = 37 \text{ m/m}^2$), et cependant l'allure de la courbe est différente dans l'un et l'autre cas.

4° L'examen des graphiques montre encore que *si on fait deux ou plusieurs réactions*, à 2 ou 3 mois d'intervalle par exemple, *chez un même sujet dont l'état physio-pathologique n'a pas varié, la « forme de réaction » semble se conserver* et cependant l'intensité maxima de la réaction a pu varier dans certaines limites.

Par exemple :

- les courbes VII et VII *bis*,
- les courbes III et III *bis*, sont particulièrement significatives.

Par contre, une perturbation, survenue dans l'état physiologique du sujet, semble bien s'extérioriser sur le graphique sous forme d'une variation, variation dans l'intensité et dans le temps.

Ainsi, la courbe X de cuti-réaction faite chez une femme en état de gravidité est différente de la 2^e courbe X *bis* de réaction faite chez cette même femme, mais après interruption de la grossesse.

La 2^e réaction est plus intense, et aussi d'apparition plus précoce que la 1^{re}.

Si, après avoir examiné les graphiques, nous évaluons, pour chaque sujet, le *rapport*, à chaque instant, de la *surface* de réaction au *temps* mis pour l'acquérir, nous obtenons, de même, des résultats différents (tableau I).

Par exemple, dans l'observation I :

le rapport de la surface maxima (acmé) au temps d'apparition de celle-ci (rapport de croissance) est :

$$\frac{S_{mx}}{T_{mx}} = 9,9$$

Dans l'observation X, au contraire :

$$\frac{S_{mx}}{T_{mx}} = 0,67$$

Donc : le rapport a une valeur 14 fois moindre.

Quant au rapport de la surface maxima au temps d'effacement de celle-ci, il est :

— dans le cas I : $\frac{S_{mx}}{T_d} = 1$

— dans le cas X : $\frac{S_{mx}}{T_d} = 0,12$, donc :
9 fois plus petit.

On pourrait faire de même pour la hauteur.

On peut encore établir d'autres rapports, en tenant compte d'autres facteurs. Par exemple, il serait intéressant d'évaluer :

— d'une part, le rapport de la *variation* de surface, et de la variation de hauteur, à chaque instant, au *temps* nécessaire pour que cette variation se produise ; c'est-à-dire la variation de dimensions de la réaction pendant l'unité de temps

$$\left(\frac{ds}{dt} \text{ et } \frac{dh}{dt} \right) ;$$

ce rapport varie suivant les étapes évolutives de la réaction ;

— d'autre part, les variations de $\frac{ds}{dt}$ et de $\frac{dh}{dt}$, par rapport à S_{mx} et H_{mx} .

En somme, *il existe bien des variations importantes* d'un individu à l'autre. *Mais comment doit-on les interpréter ?*

Sont-elles irrégulières, anarchiques, ou portent-elles en elles la marque d'un état morbide déterminé ?

Nous ne possédons que trop peu d'observations pour pouvoir conclure.

Nous n'avons pu encore qu'établir la méthode, et amorcer

son emploi. Cependant, de ces quelques observations, il semble se dégager que ces variations se produisent sous l'influence de causes déterminées.

Examinons, en effet, les courbes de réaction (I et II) de deux jeunes enfants atteints d'érythème noueux et présentant un chancre d'inoculation ganglio-pulmonaire :

elles sont comparables ; et, l'intensité de la réaction, la précocité de son apparition et de son acmé, la brièveté de son évolution, leur donnent une allure caractéristique.

Elles diffèrent, par contre, de la courbe de réaction d'un autre enfant qui présente une cuti-réaction positive, mais est indemne de toute lésion tuberculeuse évolutive (observation IV) :

l'intensité de la réaction est comparable ; mais l'apparition est plus tardive, l'évolution plus longue.

Elles diffèrent aussi du graphique obtenu, dans le cas IX, chez une jeune femme atteinte de tuberculose pulmonaire ancienne, mais présentant tous les symptômes de la guérison, clinique, radiologique, bacilloscopique : ici, l'intensité est bien moindre, l'acmé est atteinte beaucoup plus tardivement, l'effacement de la réaction se fait beaucoup plus lentement.

En résumé, si nous ne pouvons tirer de ces cas, encore trop rares, des conclusions certaines, nous voulons tout au moins essayer de montrer l'intérêt de cette nouvelle méthode graphique.

Car si la simple notion de positivité ne peut avoir d'autre valeur que celle d'un test de tuberculisation, l'étude de la « *forme de positivité* », et de ses *variations dans le temps*, pendant des mois ou des années, pourra peut-être, ultérieurement, donner des renseignements diagnostiques et pronostiques plus précis.

Partant de cette thèse, il nous reste à faire des recherches concernant l'interprétation de ces positivités, qui n'aura de valeur que si elle se base sur *l'observation clinique* et si elle s'adresse à un très grand nombre de cas, et à essayer alors, d'en dégager les lois.

NOTA. — Il serait intéressant d'étudier les « formes graphiques » des cuti ou intradermo-réactions *modifiées expérimentalement* : par l'action locale de l'adrénaline, novocaïne,

ou par toute autre action sur le sympathique local ; ou encore par l'action réitérée, en un même point, de la tuberculine (réaction homœotopique), et de les comparer à la forme de réaction d'une cuti normale (chez le même sujet).

De plus, il serait intéressant d'étudier, chez un même sujet, et chez des sujets différents, les formes des courbes des intra-dermo-réactions pratiquées :

a) d'une part, avec des *doses variables* de tuberculine à une *même concentration* ;

b) d'autre part, avec une *dose fixe* de tuberculine, mais à des *concentrations différentes* ;

afin de voir si l'intensité de la réaction et la forme de la courbe de réaction s'en trouvent modifiées.

Enfin, l'étude de la forme de positivité, et des formes de positivité successives, au moment du *virage* de la cuti-réaction, c'est-à-dire au moment où se constitue l'état d'allergie, serait, nous semble-t-il, particulièrement instructive. Peut-être, en effet, pourrait-on distinguer, dès ce moment, des formes d'allergie cutanée correspondant à une forme réactionnelle de résistance de l'organisme et, inversement, des formes d'allergie correspondant à un état de déficience de l'organisme.

2. - INTÉRÊT DE LA MÉTHODE
ALLERGOGRAPHIQUE
POUR L'ÉTUDE DES AUTRES TESTS
CUTANÉS D'ALLERGIE

Après les travaux de RICHET sur l'anaphylaxie, ceux de VON PIRQUET sur la maladie sérique, sur l'allergie vaccinale, et l'allergie tuberculinique, divers auteurs ont étudié, avec des conceptions nouvelles, beaucoup de manifestations morbides observées en clinique, et ont généralisé l'utilisation, pour le diagnostic de ces affections, des tests cutanés d'allergie :

cuti, intradermo, épidermo-réactions.

Nous ne pouvons, dans le cadre d'une thèse, procéder à une étude complète de tous ces tests.

Mais, quoiqu'ils n'aient pas tous la même valeur diagnostique, ni le même intérêt pratique, nous avons pensé qu'il serait intéressant de leur appliquer la méthode d'allergographie comparée, d'abord appliquée par nous aux réactions tuberculiniques :

- d'en tracer les courbes,
- d'étudier, grâce aux graphiques, comment *ces tests diffèrent des autres réactions d'autres catégories*, et, pour une même catégorie, comment ils varient *d'un individu à l'autre*,
- de chercher, enfin, si les différences de positivité peuvent donner des renseignements utiles pour apprécier la résistance de l'organisme, et l'évolutivité de la maladie en cours.

Qu'il s'agisse de maladies microbiennes ou parasitaires allergisantes, qu'il s'agisse de manifestations anaphylactiques ou idiosyncrasiques, les tests cutanés ont pour caractère commun :

d'être *négatifs* chez l'individu sain, non contaminé ou non sensibilisé ;

d'être, au contraire, *positifs*, chez l'individu malade, ou même chez l'individu apparemment sain, mais en état d'infestation ou de sensibilisation latente, donc chez l'individu en état d'allergie vis-à-vis d'un antigène déterminé.

Cependant, comme dans le cas des réactions tuberculeuses, les mêmes réserves sont, ici, à faire :

comme nous le verrons, le test cutané peut rester négatif dans certaines conditions, chez l'individu contaminé ou sensibilisé ;

de positif, il peut parfois devenir négatif ;

il est, de plus, essentiellement variable en intensité et en durée.

C'est dire, encore une fois, l'intérêt qu'il y a à étudier objectivement et à *comparer entre eux* les tests cutanés.

Nous les passerons donc, dans un essai de synthèse, rapidement en revue, en essayant de montrer quel peut être l'intérêt de l'application à chacun d'eux de la méthode allergographique.

Morve

L'action spécifique, locale et générale, de la *malléine*, extrait glycéринé de bacilles morveux, en injection sous-cutanée, a été découverte par deux vétérinaires russes HELMAN et KALNING (en 1891).

L'emploi de la malléino-réaction pour le diagnostic de la morve, chez les chevaux, a été ensuite divulgué, particulièrement en France, par NOCARD (1) et ROUX.

Puis, à cette réaction sous-cutanée, a été substituée en 1907 la cuti-réaction (et un peu plus tard, l'intradermo-réaction), expérimentée par VALLÉE (2), et par MARTEL (3), chez les chevaux, et aussi chez l'homme.

La réaction a l'aspect d'une papule érythémateuse qui apparaît dans les premières 24 heures, persiste 8 jours ou même 2 semaines, en s'atténuant progressivement.

Le fait que la cuti-réaction soit positive, non seulement chez les sujets atteints de morve caractérisée, mais aussi chez les sujets en état de contamination occulte, confère à ce test une grande *valeur diagnostique*.

La cuti peut rester longtemps positive, même après la guérison. Cependant, NOCARD et MARTEL signalent que la guérison des lésions morveuses peut entraîner l'extinction de l'allergie cutanée à la malléine, ou son atténuation.

Nous voyons donc que celle-ci n'est pas univoque et qu'il y a intérêt à suivre les sujets divers, et chaque sujet considéré, par des *tests répétés et comparatifs*, à l'aide des mesures et des graphiques dont nous avons fait, précédemment, l'étude.

(1) NOCARD, *Bull. Soc. Méd. Vétér.*, 1892, p. 209-230 et 1893, p. 114, 116, 208, 225 ; *Maladies microbiennes des animaux*. Paris, 1903, Masson édit., chapitre Morve.

(2) VALLÉE, *B. Soc. Centr. Méd. vétér.*, juin 1907.

(3) MARTEL, *B. Soc. Centr. Méd. vétér.*, 31 août 1907.

Fièvre de Malte

Mise au point par BURNET (1), en 1922, à la suite de ses travaux sur les réactions d'allergie dans la fièvre de Malte, *l'intra-dermo-réaction à la mélitine* est une épreuve absolument spécifique, et d'une grande valeur diagnostique, surtout dans les formes torpides, traînantes, de la maladie, au cours desquelles les épreuves de laboratoire (hémoculture, séro-diagnostic) peuvent être négatives.

Elle est utile, aussi, dans le dépistage des formes latentes, en milieu contaminé.

La réaction se présente sous forme d'une papule érythémateuse, de taille variable (allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre) ; atteignant son maximum en 36 à 48 heures ; ne persistant guère plus de 3 à 4 jours.

Mais, là encore, aussi bien que dans la tuberculose, *l'allergie cutanée* n'est pas univoque. Elle peut être, au contraire, *très variable*, chez des malades différents, tant dans sa date d'apparition (parfois une semaine, parfois plusieurs semaines, ou même plusieurs mois après le début de l'affection), que dans son intensité et dans sa persistance.

D'où l'intérêt d'en préciser la valeur, chez chaque malade, *par des mesures et des graphiques*, afin d'en dépister toutes les fluctuations au cours de l'évolution de la maladie, à condition, naturellement, d'utiliser pour les tests une mélitine, ou une abortine, de valeur antigénique constante.

Il n'y a pas là seulement une *utilité diagnostique*, mais aussi, une *utilité pronostique et thérapeutique* (2).

(1) BURNET, *Arch. Inst. Pasteur de l'Afr. du Nord* (Alger), juin 1922, p. 165 ; *Bull. Inst. Pasteur Paris*, 15 mai 1925, n° 9, p. 369 (voir réactions d'allergie, p. 376).

(2) Voir : TEISSIER, REILLY et RIVALIER, Mode d'action de la Vaccinothérapie spécifique. *Ann. de Méd.*, 1929, nos 2, 3, 4.

En effet, dans les cas où se discute l'opportunité de la vaccinothérapie, ou de l'endoprotéinothérapie, on sait que l'existence et l'intensité de l'allergie sont les conditions nécessaires à l'efficacité du traitement.

« Il y a intérêt à prendre comme test de l'opportunité du traitement, et de la dose d'endoprotéines à injecter, le degré de sensibilisation de l'organisme, lui-même révélé par l'intensité plus ou moins grande de la réaction de BURNET » (1).

Il faut noter, d'ailleurs, que les injections de vaccin ou d'endoprotéines peuvent désensibiliser l'organisme, et amener l'extinction, temporaire ou définitive, de l'allergie cutanée.

Donc, puisque tous les auteurs insistent, à juste titre, sur la variabilité en intensité et dans le temps de cette allergie cutanée, et sur l'intérêt que présente l'étude de ces variations, on ne peut mieux faire, nous semble-t-il, si on veut être parfaitement objectif, que d'en fixer les images successives par des graphiques qui, seuls, permettront d'en *comparer quantitativement* les aspects divers.

(1) LEMIERRE, Traitement de la fièvre ondulante. *Gaz. Hôpît. Paris*, 21 avril 1934, n° 32, p. 577.

Fièvre typhoïde

Au cours de la *Dothienenterie*, la cuti, ou surtout l'intradermo-réaction, met en évidence l'état d'allergie conféré à l'organisme par l'infection éberthienne ou para-typhique.

Après les premières recherches de CHANTEMESSE sur l'ophthalmo-réaction chez les typhiques, les réactions cutanées pratiquées chez ces malades ont donné lieu à des interprétations diverses, et à des résultats souvent peu concordants, en raison même de la variabilité des antigènes employés.

Cependant, de nombreux travaux mettent en valeur ces réactions cutanées en tant que tests d'hypersensibilité aux protéines du Bacille d'EBERTH (1).

Leur valeur diagnostique est, toutefois, assez réduite, et ne saurait être comparée à celle des examens de laboratoire, car l'intradermo-réaction ne devient positive qu'à la 2^e ou 3^e semaine de la maladie. Elle peut même rester négative dans les formes graves.

Enfin, elle n'est pas absolument spécifique, puisque la réactivité se manifeste aussi bien vis-à-vis des para-typhiques, et même du colibacille, que de l'Eberth.

On obtient, également, un pourcentage assez élevé de résultats positifs chez des sujets sains ; probablement en raison d'une co-sensibilisation aux microbes intestinaux, en particulier le colibacille.

L'intradermo-réaction est, de plus, souvent positive chez les vaccinés.

Mais, la comparaison des tests cutanés, en particulier des « formes de réaction », peut avoir, ici, un intérêt pour le pronostic, en permettant :

(1) Thèse Gernez. Lille, 1924 : *Inoculation cutanée et défense de l'organisme*, p. 82 ; Thèse Delalande. Paris, 1929 : *Allergie typhique*.

— de prévoir l'évolution de la maladie ;
— de préciser (lorsque se pose la question de l'opportunité de la vaccinothérapie) le degré de l'allergie (car, là encore, le traitement n'a des chances d'être efficace que si l'organisme est allergique) (1) ;

— d'apprécier, chez l'ancien vacciné, quelle est l'importance de l'allergie résiduelle ;

— de chercher enfin, chez le sujet sain, avant de pratiquer une vaccination préventive, s'il existe déjà une sensibilisation.

La *méthode allergeo-graphique* peut donc, à juste titre, être ici aussi appliquée.

(1) TEISSIER, REILLY. *Ann. de Médecine*, 1930, n° 4, p. 333 ; n° 5, p. 524.

Chancrelle

Les tests cutanés ont été pratiqués, de longue date, dans les maladies vénériennes.

Chez les malades atteints de *chancrelle*, ITO (1) (en 1913), puis REENSTIERNA (2) (en 1918) montraient que l'injection intradermique de Streptobacilles tués déterminait une réaction locale spécifique :

réaction papulo-érythémateuse, atteignant son maximum en 2 ou 3 jours, persistant environ une semaine.

Tous les travaux ultérieurs concordent pour affirmer, en effet, la spécificité de cette allergie cutanée, qui, chez le chancrelleux, apparaît en moyenne 7 ou 8 jours après le début de la maladie, atteint son maximum lors de l'apparition du bubon, et persiste très longtemps même après la guérison.

Outre sa valeur diagnostique, l'intérêt de ce test est de permettre :

— d'apprécier l'importance quantitative de l'allergie avant d'instituer la vaccinothérapie, dont l'efficacité est conditionnée par l'existence de cette propriété réactionnelle nouvelle ;

— de proportionner les doses injectées au degré de sensibilisation ;

— de suivre, alors, les étapes de la guérison et, parallèlement, de la désensibilisation (3).

Or, il est impossible d'avoir une *notion* parfaitement exacte, c'est-à-dire *quantitative* et *comparative*, de ces *allergies successives*, sans avoir recours aux mesures successives de réaction dans le temps, et aux graphiques qui, encore mieux, objectivent la « forme évolutive de positivité », obtenue par la méthode allergo-graphique.

(1) ITO, *Arch. für Dermat. und Syph.*, 1913, p. 341.

(2) REENSTIERNA, *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, décembre 1923, nos 3-4, p. 299.

(3) TEISSIER, REILLY, RIVALIER, Mode d'action de la vaccinothérapie spécifique. *Ann. Médec.*, 1929, nos 2, 3, 4.

Maladie de Nicolas-Favre

La maladie de NICOLAS-FAVRE donne lieu, elle aussi, à des manifestations d'allergie que peut mettre en évidence *l'intra-dermo-réaction de FREI*.

Découvert par FREI (1), qui, le premier, eut l'idée d'étudier, chez les malades atteints de lymphogranulomatose inguinale, les réactions cutanées provoquées par l'injection de pus ganglionnaire tyndallisé, ce test est, aux dires de tous les auteurs, *absolument spécifique* (2).

L'injection intradermique d'antigène de FREI, ou encore d'antigène simien (substance cérébrale de singe lymphogranulomateux), provoque l'apparition d'une papule érythémateuse qui atteint son maximum en 48 heures environ, et persiste pendant 1 à 2 semaines.

L'intradermo ne devient positive qu'à la 2^e ou 3^e semaine de l'évolution de la maladie, et persiste indéfiniment après guérison.

On ne saurait trop insister sur l'aide précieuse qu'elle apporte au diagnostic, particulièrement dans les formes cliniques ectopiques de l'affection (formes rectales, pelviennes...) que la réaction de Frei a permis de rattacher à leur vraie cause, et dans les formes latentes, qu'elle peut permettre de déceler.

N'y aurait-il pas intérêt à étudier chez un même malade et chez des malades différents, à l'aide de la méthode allergographique, les « *formes successives de réaction* », au cours de l'évolution (à la phase aiguë, à la phase de guérison) et dans les formes latentes ?

(1) FREI, *Klin. Woch. Schr.*, novembre-décembre 1925, n° 45, p. 2148.

(2) LEVADITI, *Ultra-virus*, chapitre « intra-dermo-réaction de Frei », p. 963 ; GAZEL, Thèse Paris, 1936 : *l'Intra-dermo-réaction de Frei*.

Gonococcies

Moins intéressants sont les résultats fournis par les tests cutanés dans les *gonococcies*.

Etudiée pour la première fois par IRONS (1), la réaction cutanée à l'injection intradermique de gonocoques tués, ou d'autolysat microbien, est bien une réaction spécifique, mais elle ne donne pas des résultats aussi constants que les tests précédents (2).

Généralement négative dans les formes chroniques, elle est plus souvent positive dans les formes aiguës à partir de la 2^e semaine de la maladie, mais peut manquer aussi dans les formes graves et compliquées d'emblée, ou dans les formes bénignes localisées.

Après guérison, la réaction peut se négativer à nouveau, ou s'atténuer.

Mais on pourrait, là aussi, étudier par l'allergo-graphie les modifications des *formes de positivité*, au cours de l'évolution de la maladie, et au cours du traitement (qu'il s'agisse de vaccinothérapie ou de chimiothérapie).

(1) IRONS, *J. of infect. diseases*, XI, juillet 1912, p. 77.

(2) BENOIST, Thèse Paris, 1930 : *Allergie gonococcique*.

Syphilis

Chez les *syphilitiques*, le problème de l'allergie cutanée a été très controversé (1).

La variabilité des résultats obtenus, dans les statistiques des tests cutanés, tient, pour une certaine part, à la variabilité même des antigènes employés : qu'il s'agisse de la *luétine culturale* de NOGUCHI (2) (qui, le premier, réussit en 1911 à préparer un extrait tréponémique suffisamment pur), ou des *luétines organiques* (préparées par les auteurs allemands et américains, à partir de tissus syphilitisés humains ou animaux).

— La possibilité de réactions positives chez des sujets sains,
— l'existence d'une « hétéro-allergie » chez les syphilitiques (3), qui sont souvent sensibilisés à des protéines diverses, enfin, la variabilité du pourcentage de positivité obtenu dans les différentes formes de syphilis,

font que le discrédit a été jeté, par certains, sur cette méthode du « Luo-test ».

Cependant, si on compare les différentes statistiques, on constate que : si le *luo-test* est le plus souvent négatif dans les syphilis primaires et rarement positif dans les syphilis secondaires, il est au contraire presque constamment positif dans les *syphilis tertiaires* (cutanéomuqueuses surtout, cardiovasculaires, latentes), à l'exception, toutefois, du tabès et de la P. G.

(1) DEGOS, La réaction à la luétine en syphiligraphie. *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, 23 avril 1941, p. 376.

(2) NOGUCHI, La luétine-réaction. *Pr. méd.*, 17 sept. 1913, p. 757, n° 76 ; *J. of Exper. Med.*, 1911, n° 14, p. 557, et *J. Am. Med. Ass.*, 20 avril 1912, n° 58, p. 1163.

(3) DUJARDIN, *Paris médical*, 1^{er} mars 1924 ; GOUGEROT, *Monde médical*, 1^{er} février 1928, p. 65.

Positive, la réaction apparaît dans les premières 24 heures après l'injection intradermique, sous forme d'une papule érythémateuse, parfois surmontée d'une petite pustule ; et régresse au bout de 8 à 10 jours, parfois plusieurs semaines.

Elle peut être, aussi, torpide, et n'apparaître qu'au bout de plusieurs jours.

Donc sa valeur, pour être limitée, n'en est pas moindre, à condition de restreindre ses applications, et de savoir qu'il n'y a *aucun parallèle possible entre les réactions cutanées et les réactions sérologiques*.

L'intérêt de la *méthode allerge-graphique* serait, ici, de permettre d'étudier objectivement, à l'aide des *courbes de réaction*, la sensibilité cutanée du syphilitique vis-à-vis des protéines spécifiques, d'une part, et des protéines non spécifiques, d'autre part, afin d'apprécier la valeur respective de l'une et de l'autre, et d'évaluer, dans un but pronostique, le degré de réactivité de l'organisme, son aptitude à se défendre, avant, pendant, et après traitement.

Maladies infectieuses diverses

Les intradermo, ou les cuti-réactions, ont été encore pratiquées comme tests de diagnostic ou de pronostic dans nombre d'affections microbiennes, aiguës, ou chroniques : dans les infections à *staphylocoques* (1), à *colibacilles*, à *entérocoques* (2), dans les infections à *streptocoques* (3).

Nombre de sujets sont sensibilisés au streptocoque, et l'injection intradermique de streptocoques tués détermine, chez eux, une réaction positive.

Le fait particulier est que, chez les malades atteints de streptococcies, l'intradermo-réaction diminue d'intensité, ou même se négative, pour redevenir positive au moment de la guérison.

Les essais faits par LEVADITI chez les blessés de guerre atteints de plaies infectées à streptocoques, sont particulièrement significatifs.

Dans le cas d'*érysipèle* (4), les résultats des injections intradermiques de streptocoques tués, ne sont pas toujours concordants.

Il semble, cependant, que les réactions soient, chez ces malades, plus intenses que chez les sujets normaux, ceci cadrant avec la conception suivant laquelle l'érysipèle pourrait être considéré comme une réaction d'hyper-allergie vis-à-vis du streptocoque.

Chez les *pneumoniques* (5), l'intradermo, négative au

(1) BRETON, GRYZEZ et CRAMPON, *C. R. de la Soc. de Biol. Paris*, 12 mars 1921, p. 597 et avril 1921, p. 693.

(2) RAZEMON, Thèse Lille, 1924 : *Complications pulmonaires après interventions sur l'estomac*.

(3) LEVADITI, *C. R. Soc. Biol.*, 27 avril 1918, p. 406 et Trav. de Ambulance Océan. *La Panne*, juillet 1918, t. II, fasc. I, p. 288.

(4) GASTINEL et REILLY, *Ann. de Médecine*, 1936, n° 2, p. 242.

(5) TRUCHE, COTONI et RAPHAËL, *Pneumocoques et affections pneumococciques*. Paris, 1922, Masson édit., p. 164.

début de la maladie, devient positive au moment de la crise.

Chez les *coquelucheux* (1), il ne semble pas qu'on soit arrivé encore à obtenir une réaction spécifique.

Chez les *lépreux* (2), l'interprétation des réactions cutanées à la léproline, pratiquées par MANTOUX et PAUTRIER, a été aussi très discutée. Il existe chez ces malades une hypersensibilité cutanée à des protéines non spécifiques (comme la tuberculine, les sérums..., etc...).

Il serait intéressant de comparer quantitativement, par la *méthode allerge-graphique*, les intradermo-réactions à la léproline et à la tuberculine, faites, d'une part chez les lépreux, d'autre part, chez les tuberculeux, étant donnée la possibilité de déterminer, par l'un ou l'autre de ces extraits bacillaires, des « réactions croisées de groupe ».

Dans les cas de *typhus exanthématique* des essais récents de test cutané ont donné lieu (3) à des résultats spécifiques. En effet, l'injection intradermique d'antigène préparé à partir de poumons de souris infectés détermine une réaction positive chez les malades atteints de typhus et chez les sujets ayant présenté antérieurement cette affection. Il existe donc un état d'allergie cutanée durable que l'on pourrait, là encore, mesurer à l'aide de la *méthode allerge-graphique*.

(1) ORGEL, *J. Am. Med. Ass.*, 1922, n° 79, p. 1508 ; HULL et NAUSS, *J. Am. Med. Ass.*, 1923, n° 80, p. 1840.

(2) MANTOUX et PAUTRIER, *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 novembre 1909.

(3) GIROUD, Réaction d'hypersensibilité à l'injection intra-dermique de Rickettsies tués, chez des sujets ayant été infectés (Note présentée le 12 octobre 1941 à la Société de Biologie).

Maladies mycosiques

Les tests cutanés d'allergie sont encore des épreuves utiles pour le diagnostic des *Mycoses*, telles que l'*Aspergillose*, l'*Actinomyose*, la *Sporotrichose* (1), les *Trichophytoses* (2).

La trichophytino-réaction, étudiée par PLATO et NEISSER (3) en 1902, par BLOCH (4) en 1909, devient positive chez les malades atteints de trichophytie (spécialement de trichophytie profonde), en moyenne à la fin de la 1^{re} semaine de l'évolution de la maladie, et peut persister longtemps après la guérison.

Elle est le témoin de l'état allergique qui se manifeste, en outre, par une réactivité accrue et accélérée vis-à-vis d'une infection seconde, et par une certaine résistance à la surinfection.

Cet état allergique peut donner lieu, également, à des manifestations secondes : éruptions cutanées d'aspects divers, ou trichophytides (de même que, au cours des infections à levures, peuvent apparaître des manifestations cutanées secondes, ou levurides) (5).

Dans ces derniers cas, la guérison des trichophytides, ou des levurides, s'accompagne parfois d'une négativation de la cuti ou de l'intradermo-réaction, donc de la disparition de l'allergie cutanée.

(1) DE BEURMANN et GOUGEROT, *S. M. H. P.*, 9, 16, 22 juillet 1909, novembre 1909.

(2) BASCH, Thèse Paris, 1925 : *Les Trichophyties* ; RIVALIER, *Ann. Derm. et Syph.*, 1929, p. 618, Allergie et Immunité trichophytiques.

(3) NEISSER, *Arch. für Dermat. und Syph.*, 1902, Bd 60, p. 63. Plato's Versuche über die Herstellung und Verwendung der Trichophytin.

(4) BLOCH, *Ann. Dermat. et Syph.*, 1921, nos 1 et 2, p. 1 et 55, Les Trichophytides.

(5) RAVAUT et RABEAU, *Pr. méd.*, nov. 1928 et février 1929, Parakératoses et Lévirides.

Il faut noter, d'ailleurs, que ces tests n'ont pas une spécificité absolue, quant à la variété de mycose considérée ; mais qu'il existe une *spécificité de groupe*, chaque malade pouvant réagir à des antigènes mycosiques divers.

On voit donc qu'il importe de *multiplier* les épreuves cutanées :

- dans des variétés diverses de mycoses ;
- pour une même mycose chez des individus différents ;
- chez un même malade, à des intervalles réguliers.

Et surtout, il importe, tant dans un but diagnostique que dans un but pronostique, de les *comparer quantitativement*, ce qui ne peut se faire que par la méthode graphique.

La vaccine

La *Vaccine*, qui a servi de base aux travaux de Von PIRQUET sur l'allergie, ne constitue pas, à vrai dire, un « test » cutané, au même titre que les épreuves cutanées précédemment décrites, mais plutôt une véritable *maladie cutanée*, provoquée dans un but préventif.

Cependant, l'examen attentif de la lésion vaccinale provoquée vient donner aux cliniciens des renseignements d'une importance capitale, quant à l'état de réceptivité, d'immunité, ou d'allergie, de l'individu vis-à-vis du virus vaccinal, et par là même, du virus variolique.

L'absence de lésion cutanée au point d'inoculation (après scarification cutanée, ou encore après injection intra-dermique), prouverait qu'il existe un *état réfractaire* vis-à-vis du virus vaccinal, donc une immunité naturelle.

Celle-ci est, d'ailleurs, exceptionnelle et, de plus, peut fléchir ultérieurement.

Au contraire, l'apparition d'une lésion vaccinale d'évolution régulière, implique un *état de réceptivité* qui est habituel chez l'individu non vacciné.

Mais une vaccine, modifiée dans son évolution, est la signature de l'*état allergique* provoqué par un contact antérieur avec l'antigène (qu'il s'agisse d'une vaccination antérieure ou encore d'une atteinte variolique ancienne).

Il existe, en effet, des modifications dans le temps, et des modifications tant quantitatives que qualitatives.

Von PIRQUET (1) distingue :

a) les *réactions précoces*, qui s'observent en général chez des sujets récemment vaccinés ; caractérisées par l'apparition

(1) Von PIRQUET, *Allergie*. Berlin, 1910. p. 34.

d'une lésion vaccinale abortive, restant au stade de papule, d'incubation raccourcie (24 h. ou même quelques heures), et d'évolution abrégée (2 à 3 jours, parfois moins) ;

b) les *réactions accélérées* qui, au point de vue morphologique, sont semblables à la vaccine normale (c'est-à-dire se différencient, après le stade de macule et de papule, en papille centrale et aréole périphérique), mais ont une incubation raccourcie (24 à 48 h., au lieu de 4 jours), et une évolution beaucoup moins longue (7 à 8 jours, au lieu de 15) ;

c) enfin, les *réactions hyperergiques*, qui sont caractérisées par une papule éphémère, et qui ne s'observent que dans des conditions particulières : lorsqu'on pratique des vaccinations répétées en un même point.

Il y a donc, comme le fait remarquer Von PIRQUET, un état mixte d'hypersensibilité (puisque l'organisme réagit très vite par une lésion locale d'emblée intense), et d'immunité (puisque cette lésion est éphémère).

Mais, ce même auteur (1) montre (et des travaux plus récents (2) ont insisté encore sur ce point), qu'il est possible de dissocier ces deux facteurs, en inoculant au sujet, non pas du vaccin vivant, mais du virus tué.

L'inoculation du virus tué n'immunise pas le sujet, qui reste réceptif à une inoculation seconde de lymphé vaccinale fraîche, mais provoque l'apparition de l'allergie, puisqu'à l'inoculation seconde (de virus frais ou tué) le sujet répond par une réaction précoce.

L'organisme peut donc être *allergique sans être immunisé*.

Mais, on peut discuter, malgré tout, du rôle protecteur de l'allergie qui constitue, en somme, un état d'alerte capable de favoriser la mise en jeu des processus de défense de l'organisme.

Dans tous les cas, il nous semble particulièrement intéressant d'appliquer ici la *méthode allergo-graphique*.

Von PIRQUET, déjà, procède à des mesures successives de la lésion vaccinale ; mais suivant une *méthode* bien *différente* de la nôtre, et dans un *but* tout *autre* : puisqu'il mesure,

(1) Von PIRQUET, *Allergie*, p. 39.

(2) GASTINEL, REILLY et MORTIER, *C. R. Soc. Biol. Paris*, 24 octobre 1931, n° 3, p. 374 et 5 nov. 1932, p. 509 ; GASTINEL, *La Médecine*, sept. 1938, p. 697.

seulement, les diamètres successifs de la réaction cutanée, dont il trace les courbes de variations dans le temps, et ceci, dans le but spécial de comparer, en les différenciant, la lésion de primo-vaccination et la lésion de revaccination, et de montrer la proportionnalité de la réponse allergique à la quantité de lymphé injectée.

Or, il est indispensable, nous y insistons, de mesurer, non pas les diamètres, mais les *surfaces*, et les *hauteurs successives* qui, seules, peuvent objectiver l'intensité vraie de la lésion cutanée.

Il importe, d'autre part, non seulement de comparer les courbes successives de primo et de revaccination *chez un sujet déterminé, à des moments différents*, mais encore, de comparer les courbes de primo et de revaccination *chez des sujets différents*.

Dans ces conditions, on peut ainsi :

1° *chez les sujets neufs*, apprécier les intensités respectives de la lésion vaccinale, principalement de l'aréole qui, pour Von PIRQUET, correspond justement à l'apparition de l'allergie (apparition des anticorps), et représente la réaction de l'organisme vis-à-vis du virus vaccinal.

Si l'évolution, dans le temps, de la vaccine chez les sujets neufs est régulière, sensiblement la même chez tous, l'intensité de la lésion vaccinale n'est sans doute, par contre, pas identique.

Il serait intéressant de savoir si, à une primo-vaccination intense, correspond ultérieurement une immunité de longue durée, et inversement ;

2° *chez des sujets revaccinés*, comparer les courbes d'intensité et d'évolutivité de la lésion de revaccination (à condition d'utiliser une dose déterminée de lymphé vaccinale), afin d'en déduire le taux de l'immunité résiduelle, et le degré de l'allergie.

Maladies anaphylactiques

Depuis que les auteurs américains, et les cliniciens français, en particulier WIDAL et ses élèves, ont rapporté à l'*Anaphylaxie certains syndromes cliniques* (tels que le rhume des foins, l'urticaire...), des tests cutanés ont été pratiqués pour essayer de dépister l'état d'hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis de telle ou telle substance sensibilisante.

À vrai dire, tous ces syndromes d'hypersensibilité ne répondent pas toujours exactement à la définition de l'anaphylaxie expérimentale, telle que l'a décrite RICHEL : c'est-à-dire « une sensibilité plus grande à un poison, par l'injection antérieure de ce même poison... après une période d'incubation nécessaire pour que cet état de sensibilisation plus grande puisse se produire » (1).

La sensibilisation peut être déclanchée, non seulement par injection, mais aussi par ingestion, inhalation, contact cutané, non seulement par un seul contact avec la substance étrangère, mais parfois après des contacts répétés et un temps d'incubation variable.

La substance nocive n'est pas toujours une substance toxique, mais plus souvent, une substance inoffensive, albuminoïde, parfois cristalloïde, dont, seule, l'action seconde déclanche les accidents anaphylactiques chez certains individus prédisposés.

Enfin, l'hypersensibilité se manifeste parfois de façon spontanée, sans que l'organisme ait été en contact, antérieurement, avec la substance anaphylactisante : il s'agit, alors, d'idiosyncrasie.

Cependant, dans tous ces cas, les tests cutanés, cuti, intra-

(1) RICHEL, *Anaphylaxie*. Paris, 1911.

dermo, épidermo-réactions, peuvent être très utiles pour aider à trouver la cause d'un état d'hypersensibilité (1).

Mais, il est nécessaire de les pratiquer avec prudence (surtout l'intradermo-réaction qui est capable de provoquer, parfois, des accidents anaphylactiques graves chez un sujet particulièrement sensibilisé).

D'autre part, ils n'ont pas la constance des tests d'allergie précédemment décrits, et restent parfois négatifs, même dans les cas d'anaphylaxie manifeste.

On peut adjoindre à ces tests « directs », un test « indirect » d'anaphylaxie passive : l'épreuve de PRAUSNITZ-KUSTNER, qui consiste à transmettre l'état de sensibilisation à un sujet neuf, en lui injectant en intradermique, successivement et au même endroit, le sérum du sujet sensibilisé, et l'antigène supposé sensibilisateur.

Les quatre épreuves (cuti, intradermo, épidermo-réaction, épreuve de PRAUSNITZ-KUSTNER) peuvent être positives, ou les réponses être dissociées :

— la cuti et l'intradermo-réaction explorant surtout le système vasculo-sanguin et le système conjonctif et histiocytaire ;

— l'épidermo-réaction explorant la sensibilité spéciale des cellules épidermiques ;

— l'épreuve de PRAUSNITZ-KUSTNER recherchant la présence d'« anticorps anaphylactisants » dans les humeurs.

Le test cutané, lorsqu'il est positif, peut se présenter, suivant les cas, sous des aspects variables (2) :

— tantôt, il s'agit d'un élément ortié, papuleux, en coarde, d'apparition rapide (1 à 1 1/2 heure), et d'évolution transitoire (quelques heures au maximum) ;

— tantôt, d'une papule erythémateuse apparaissant beaucoup plus tardivement (en 12 à 24 heures) et durant plusieurs jours, au moins ;

— tantôt d'un élément erythémato-vésiculeux ou bul-

(1) PASTEUR-VALLERY-RADOT, *Rev. Méd. franç.*, 1927, n° 8, p. 39 : Diagnostic des affections anaphylactiques par les cuti-réactions.

(2) SÉZARY, B. *Soc. Méd. H. Paris*, 22 janvier 1932, p. 105 : Réactions cutanées biologiques dans les états d'intolérance.

leux, pouvant reproduire (lorsqu'il s'agit d'une dermite par exemple) la lésion cutanée initiale.

On voit donc que, suivant les maladies considérées, ou l'antigène employé, suivant l'individu examiné, *les résultats des tests cutanés sont loin d'être comparables*, tant au point de vue de l'aspect morphologique, que de l'intensité, et de l'évolution dans le temps : vitesse d'apparition, acmé, vitesse de disparition.

Il n'y a pas une anaphylaxie, mais des « *formes anaphylactiques* », ou des formes d'hypersensibilité, de même qu'il n'y a pas une allergie, mais des formes allergiques.

Or, seule, la méthode numérique et graphique permet de comparer quantitativement ces réactivités individuelles, en schématisant les formes de positivité.

Ainsi, les tests cutanés peuvent être positifs :

— dans nombre de *dermites* (1) (urticaire surtout, et aussi œdème de QUINCKE, dermites eczématiformes, érythémato-vésiculeuses ou bulleuses) ;

— dans bien des cas de *coryza spasmodique* (3) ;

— parfois même dans certains cas d'*asthme* (4).

L'antigène sensibilisateur est, dans tous ces cas, le plus souvent, une protéine, ou parfois, une substance cristalloïdique.

Les manifestations anaphylactiques peuvent être déclenchées par :

a) des substances médicamenteuses (sérums divers, aspirine, antipyrine, quinine, barbituriques, arsénobenzènes, insuline...) ;

b) des substances alimentaires (albumines de l'œuf, du lait, de la viande, des crustacés ou du poisson, ... farines, fruits..., etc.) ;

c) des substances diverses d'origine animale ou végétale (pollens, fleurs, sciures de bois, fourrures, etc.) ;

(1) Etude des tests cutanés. *Bull. Soc. fr. de Dermatol. et syph.*, 10 janv 1935, p. 75.

(2) PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, *Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées*. Paris, 1931, Masson éd.

(3) GIROUD, Thèse Paris, 1926.

(4) JÉRAMEC, Thèse Paris, 1926.

d) des piqûres de guêpes, d'abeilles... ;

e) enfin, des « toxines vermineuses ».

Le test cutané peut avoir, dans ce dernier cas, une grande valeur : telle l'*intra-dermo-réaction de Casoni*, pour le diagnostic des échinococcoses (1).

Positive chez les malades porteurs de kystes hydatiques, elle se négative en général après ablation du kyste. C'est donc une épreuve para-clinique des plus utiles, et des plus simples, pour le diagnostic ; encore qu'elle puisse rester, parfois, négative dans certains cas de kystes à « toxicité enclose ».

Chez les porteurs de *tœnias*, d'*ascaris*, de *trichocéphales*..., l'intradermo-réaction à l'antigène vermineux peut être positive (2) ; mais pas de façon constante. La réaction n'a pas, dans ces cas, la valeur diagnostique de la réaction de *CASONI*.

Dans tous ces syndromes d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, il est à noter que la substance anaphylactisante ou allergène (ou encore réactogène) peut, si elle est administrée à doses convenables et suivant un rythme déterminé, provoquer une désensibilisation progressive de l'organisme qui aboutit à un état d'accoutumance, ou d'immunité en général transitoire ; désensibilisation dont on peut suivre les étapes, grâce aux tests cutanés répétés.

Donc, dans tous ces cas extrêmement divers, où les tests cutanés, bien que n'étant pas toujours positifs, sont souvent employés avec profit, il serait intéressant d'employer la *méthode allergeo-graphique*, afin de dégager de leur étude comparative et quantitative, leurs caractères communs, ou leurs caractères différentiels.

(1) MORENAS et LAGÈZE, Intra-dermo-réaction de Casoni. *J. de Méd. de Lyon*, 5 avril 1930, p. 217.

(2) ISBECQUE, Thèse Lille, 1924 : *Etude du parasitisme intestinal*.

(3) SIMONIN, Thèse Nancy, 1920 : *Toxines vermineuses*.

3. - ESSAI DE SYNTHÈSE
DES RÉACTIONS D'ALLERGIE

Qu'il s'agisse de maladies infectieuses, microbiennes, mycosiques, qu'il s'agisse de maladies anaphylactiques ou de syndromes morbides apparentés à l'anaphylaxie, le test cutané met en évidence l'état d'allergie acquis à la suite d'un premier contact avec l'antigène.

Il ne faut pas croire, toutefois, que l'allergie cutanée synthétise toute l'allergie. Mais elle est un signe extérieur facile à contrôler, à interpréter, parfois même le seul signe capable de renseigner.

L'apparition de l'allergie implique donc un virage de la réaction cutanée : *virage primaire* qui se produit toujours dans le même sens, du négatif au positif.

On peut, dans certains cas, observer un virage en sens inverse : positif-négatif ; mais c'est toujours un *virage secondaire*, qui se produit chez un individu déjà allergique antérieurement.

On sait, en effet, que l'allergie cutanée peut s'effacer lorsque s'éteint l'infection première, ou lorsque l'organisme est désensibilisé artificiellement.

Il est des cas, par contre, où l'allergie persiste indéfiniment.

D'ailleurs, même dans les cas où l'allergie cutanée disparaît, l'organisme garde cependant une allergie résiduelle inapparente, puisque, s'il se produit une contamination seconde, il est capable de réagir beaucoup plus vite et plus intensément que lors de la contamination première.

Entre *réactions d'allergie* proprement dites, et *réactions d'anaphylaxie*, se marquent, au premier abord, certaines différences :

Les réactions allergiques (telles que les réactions à la tuberculine, à la malléine, à la mélitine...) sont, en règle, positives chez tous les individus, ou la grande majorité des individus, exposés aux mêmes conditions de contamination ; tandis que les réactions anaphylactiques sont positives seulement chez

certain individus, alors même que d'autres individus se trouvent dans des conditions de sensibilisation identiques.

C'est dire que, dans l'équilibre terrain-antigène, le terrain joue, peut-être, ici, un rôle plus important.

D'autre part, alors que, dans les réactions anaphylactiques, la substance-test joue le rôle d'allergène, c'est-à-dire est à la fois génératrice et révélatrice d'allergie, dans les réactions allergiques proprement dites, la substance-test n'est, dans la plupart des cas, que révélatrice, mais elle n'engendre point, par elle-même, l'allergie.

Enfin, si l'anaphylaxie a, comme l'indique son sens étymologique, une signification fâcheuse ($\alpha\nu\lambda\alpha\chi\iota\varsigma$: *contraire de protection*) et engendre des réactions opposées aux réactions d'immunité, l'allergie se manifeste, à la fois, par des réactions d'hypersensibilité et des réactions d'immunité, donc par des réactions, dans l'ensemble, défensives et protectrices.

En réalité, l'allergie n'est, ni l'anaphylaxie, ni l'immunité.

Mais, l'anaphylaxie, d'une part, l'immunité, d'autre part, sont deux conséquences différentes de l'allergie.

L'allergie représente l'aptitude de l'organisme à varier d'état, sous l'influence d'une cause extérieure définie, et par rapport à elle ; en considérant, toutefois, cette variation relativement à un état préexistant et en combinaison avec lui.

Elle est, ainsi, formée de deux facteurs combinés :

- a) *l'état* de l'organisme considéré à un moment donné ;
- b) *l'aptitude* de cet organisme à *varier d'état*, au même moment, sous l'influence d'une cause extérieure définie ; ces deux facteurs étant, eux-mêmes, fonctions : de l'organisme (ou terrain) considéré, de l'antigène en cause, et du moment de l'observation.

On comprend donc qu'il n'y ait pas une allergie, mais plus exactement, des « *formes allergiques* », elles-mêmes sujettes à des fluctuations, à des remaniements incessants ; l'intégrale de ces états successifs aboutissant, soit à l'anaphylaxie, soit à l'immunité.

IV

APPLICATION
DE LA MÉTHODE GRAPHIQUE
AUX TESTS CUTANÉS
DE
RÉCEPTIVITÉ ET D'IMMUNITÉ

1. - APPLICATION AUX RÉACTIONS DE SCHICK

- a) Introduction à l'étude des réactions de Schick ;
- b) Observations et graphiques ;
- c) Conclusions.

a) Introduction à l'étude des « réactions de Schick »

La réaction de SCHICK est un test cutané destiné à mettre en évidence, non plus, comme les tests précédents, l'état d'allergie de l'organisme, mais l'état de réceptivité ou d'immunité de celui-ci vis-à-vis de la toxine diphtérique.

En effet, SCHICK (1) prouvait, en 1913, par de nombreux essais, que l'injection intradermique d'une dose minime de toxine diphtérique provoquait une réaction inflammatoire spécifique chez un certain nombre de sujets dont le sérum était dénué de pouvoir antitoxique ; sujets aptes, par conséquent, à contracter la diphtérie.

Au contraire, l'injection intradermique de toxine ne provoquait aucune réaction locale chez les individus dont le sérum était doué de propriétés antitoxiques.

Il s'agissait donc là d'une méthode simple, exempte de dangers, permettant de doser directement et *in vivo* les antitoxines dans le sérum ; plus facile et plus rapide à exécuter que la méthode de ROEMER qui consistait à titrer, indirectement, les antitoxines, en injectant au cobaye un mélange de toxine (déjà étalonnée) et du sérum à examiner.

Les méthodes de dosage *in vivo* sur le cobaye permettent de constater qu'il suffit de 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube de sérum, pour négativer la réaction de SCHICK, et conférer à l'organisme une immunité suffisante.

La technique de la réaction est simple : elle consiste en une injection intradermique de 1/10 cc. de toxine diluée ; la toxine étant titrée de telle sorte que la dose injectée corresponde à 1/50 de la dose mortelle pour un cobaye de 250 grammes.

(1) Von B. SCHICK, *Münch. Med. Woch.*, 1913, n° 60, p. 2608 ; *J. of Mount Sinai Hospital*, New-York, 1938-1939, n° 5, p. 26.

La réaction, lorsqu'elle est positive, apparaît dans les 12 à 24 premières heures, sous forme d'une infiltration localisée au point d'injection, d'abord rouge clair, puis rouge sombre, entourée d'un halo plus pâle, atteignant son maximum le 2^e ou le 3^e jour.

Le halo disparaît rapidement, tandis que la papule centrale persiste plusieurs jours, laissant après elle une pigmentation brunâtre, avec fine desquamation, qui met longtemps à s'effacer.

Lorsque la réaction est intense, la papule centrale peut se recouvrir d'une phlyctène qui se dessèche ensuite, et forme une croûte superficielle. Afin d'éviter l'erreur due à une « pseudo-réaction de SCHICK » (1) provoquée, non pas par la toxine diphtérique, mais par les protéines du milieu de culture, il convient de faire, en un point symétrique, une injection comparative de toxine chauffée, donc dénuée de pouvoir toxique.

Cette réaction d'hypersensibilité locale, qui est considérée par certains comme une réaction d'allergie spécifique vis-à-vis des protéines du bacille diphtérique (3), par d'autres comme une réaction d'allergie non spécifique vis-à-vis des protéines du milieu de culture, est facile, en tous cas, à distinguer de la vraie réaction de SCHICK.

D'apparition plus précoce (dans les premières heures), de couleur plus claire, moins bien délimitée, elle est éphémère et s'efface en 24 à 48 heures sans laisser de pigmentation ni de desquamation. Cette pseudo-réaction peut coexister avec un SCHICK positif, ou avec un SCHICK négatif.

A l'intradermo-réaction de SCHICK, on pourrait substituer la cuti-réaction de REH (4), pratiquée suivant la méthode de Von PIRQUET, avec une toxine diphtérique non diluée. Mais il ne semble pas qu'elle ait sur la précédente des avantages appréciables. Aussi, l'intradermo-réaction de SCHICK est-elle beaucoup plus souvent employée en pratique courante.

Ainsi, la réaction de SCHICK permet de classer, suivant leur

(1) ZINGHER, *J. Am. Med. Ass.*, 1916, vol. 66, p. 1617. Pseudo-r. de Schick.

(2) SIEGL, *Arch. für Kinderheilkunde*, 13 décembre 1932.

(3) ZOELLER, *B. Soc. M. H.*, Paris, 1924, p. 1032, 1191, 1489 et 1925, p. 853. Allergie diphtérique.

(4) GUIDEVAUX (Madeleine), Thèse Nancy, 1938-1939. Cuti-r. de Reh.

aptitude à contracter ou non la diphtérie, les individus en 2 groupes :

1^o les *sujets réceptifs*, présentant un *Schick positif*, possédant moins de 1/30 d'unité antitoxique par cc. de sérum ;

2^o les *sujets réfractaires*, présentant un *Schick négatif*, et possédant au moins 1/30 d'unité, ou plus.

Il peut s'agir dans ce cas :

a) soit d'un *état réfractaire acquis* :

— de façon passive, par sérothérapie (il est alors, transitoire) ;

— de façon active, par vaccination, par maladie diphtérique (il est alors plus durable) ;

— de façon spontanée, par suite de contaminations occultes, mais immunisantes ;

b) soit d'un *état d'immunité naturelle*, chez un individu non vacciné, et indemne de toute contamination, mais possédant d'emblée un terrain particulier, réfractaire à l'emprise du bacille diphtérique et de sa toxine.

Le pourcentage d'individus réceptifs et immunisés est, d'ailleurs, variable suivant les âges envisagés.

Les premières statistiques de SCHICK donnent comme *proportion de réactions négatives* :

93 % chez les nouveau-nés ;

50 % à la fin de la 1^{re} année ;

40 % chez les enfants plus grands (particulièrement entre 2 et 5 ans) ;

puis, 50 %, environ, à la fin de l'enfance ;

ultérieurement, la proportion des réactions négatives s'accroît progressivement, pouvant atteindre, chez l'adulte, 90 %.

On attribue à une *immunisation passive*, transmise par voie maternelle, cette plus grande fréquence des cas d'immunité chez les nouveau-nés. De fait, l'immunité cède rapidement, chez la plupart d'entre eux, dès le 2^e ou le 3^e mois après la naissance. On attribue, au contraire, à une *immunisation active*, provoquée par des contaminations occultes ou caractérisées, le pourcentage plus élevé de cas réfractaires chez les adultes.

L'enfance resterait donc, d'après ces statistiques, la période

de la vie la plus exposée aux atteintes diphtériques ; ce qui semble bien être vérifié par l'expérience.

Cependant, si on examine les statistiques et les résultats fournis par les divers auteurs, il est possible de constater, parfois, certaines discordances.

En effet, il est des cas, d'ailleurs très rares, de diphtérie survenant chez des sujets à SCHICK négatif (1), sujets dont le sérum ne possède pas toujours un pouvoir antitoxique suffisant.

La dose-seuil fixée par les expériences de SCHICK à 1/30 d'unité antitoxique, n'est pas toujours, en pratique, rigoureusement fixe, mais peut varier dans certaines limites.

D'où l'intérêt de tester, en cas de doute, ces sujets par une dose de toxine plus importante que la dose habituellement employée : par exemple 2/10 de centimètre cube au lieu de 1/10 ; ou d'utiliser une toxine moins diluée.

Cette épreuve fera, alors, apparaître comme positives des réactions négatives relativement à la première dose.

On sait, de plus, que certains nourrissons, malgré un SCHICK négatif, ne possèdent pas d'antitoxines dans leur sérum.

D'autre part, le pouvoir antitoxique du sérum, même lorsqu'il est suffisant, peut varier, à des moments différents, et l'immunité fléchir dans certaines circonstances (maladies intercurrentes, grossesse, surmenage...). On sait, d'ailleurs, qu'une première diphtérie ne confère pas forcément l'immunité, mais que la maladie peut, au contraire, récidiver.

D'où l'utilité de répéter le test cutané à intervalles réguliers, chez le même individu, surtout lorsque celui-ci est susceptible de se trouver en milieu contaminé.

A l'inverse, tous les sujets à SCHICK positif ne contractent pas fatalement la diphtérie (sujets cependant soumis aux mêmes conditions de contamination). Il se peut, dans ce cas, que leur sérum ait un taux antitoxique suffisant, égal ou supérieur à 1/30 d'unité antitoxique.

De plus, lorsqu'ils contractent la maladie, celle-ci est, suivant les cas, de gravité extrêmement variable.

(1) Signalé déjà par SCHICK, *Munch. Med. Woch.*, 1913, p. 2608.

C'est donc que la réceptivité est plus ou moins marquée, suivant les individus examinés, et que, pour un même individu, elle est susceptible de varier dans certaines limites, à des moments différents de son existence.

Il apparaît donc que *l'état de réceptivité ou d'immunité ne représente pas une chose univoque*, identique chez tous, et immuable, *mais* est, au contraire, *sujette à variations*.

C'est pourquoi il nous a semblé particulièrement intéressant d'appliquer ici (bien que la signification de la réaction soit toute différente), la même méthode graphique (que nous avons expérimentée dans le cas des réactions d'allergie tuberculinique), afin d'essayer de différencier les *réceptivités individuelles* en faisant une *étude quantitative et comparative* des « *formes de positivité* ».

Par des examens en série, en aussi grand nombre que possible, pratiqués chez des individus différents, et répétés chez un même individu à intervalles réguliers, nous avons voulu essayer de préciser plusieurs points :

1° les formes de positivité sont-elles différentes chez des individus différents ?

2° chez un même individu, la forme de la courbe se conserve-t-elle, ou se modifie-t-elle avec le temps ?

3° y a-t-il un rapport entre le degré de réceptivité et la *forme* de positivité, et comment doit-on interpréter celle-ci ?

4° peut-on, par la simple étude comparée des courbes, différencier la réaction de SCHICK de la réaction tuberculinique, ou, de façon plus générale, les réactions « toxiniennes » des réactions « allergiques » ?

b) Réactions de Schick.

Observations et graphiques

Nous donnons, ci-après, 9 observations, relatives à des sujets d'âges variables, et convalescents de maladies diverses (rougeole, scarlatine, diphtérie). Ces sujets sont, tous, de race blanche et de nationalité française.

Chacun d'eux a reçu, en injection intradermique, 1/10 de cc. de toxine diphtérique de l'Institut Pasteur (toxine fraîchement préparée, et du même lot pour tous les malades), ainsi que l'injection témoin, en un point symétrique, de 1/10 de cc. de toxine chauffée.

Nous avons, dans chaque cas, examiné la réaction plusieurs fois par jour, dans les 48 premières heures, puis, journellement, pendant une vingtaine de jours, en mesurant à chaque fois la surface, la hauteur, et en notant l'aspect et la coloration.

Puis, nous avons tracé les courbes et, enfin, étudié les rapports, à des moments différents, de la valeur quantitative de la réaction au temps mis à l'acquérir.

Les circonstances nous ont empêchée de suivre, pendant plusieurs mois, les malades examinés, et de répéter chez eux les réactions de SCHICK. Mais, nous nous proposons de le faire ultérieurement, et d'étendre le cadre de ces observations, en pratiquant des réactions chez de nombreux convalescents de diphtérie, des malades atteints de paralysie diphtérique, des anciens vaccinés..., etc...

Résumé des Observations

OBSERVATION I.

P... Gaëtan, 12 ans.

Convalescent de rougeole (au 14^e jour).

Otite bilatérale paracenthésée, réaction mastoïdienne.

Température à 39° depuis plusieurs jours.

N'a jamais reçu ni sérum, ni vaccin antidiphtérique.

N'a jamais contracté la diphtérie.

Réaction de Schick le 3 avril 1941 (ainsi que la réaction-témoin avec la toxine chauffée).

(Graphique I). — Résultats :

Schick positif.

Témoin négatif.

- *apparition* : à la 1^{re} lecture faite à la 4^e h., la réaction n'est pas encore visible ; à la 2^e lecture (24^e h.), la réaction est positive ;
- *temps d'apparition de l'acmé (Tmx)* (compté à partir du moment de l'injection)..... = 76 h.
- *surface maxima (Smx)* (au moment de l'acmé)..... = 867 m/m²
- *hauteur maxima (Hmx)* = 1 m/m.
- *temps écoulé entre l'injection et l'apparition de la pigmentation (virage de la réaction) (temps de virage) (Tv)* = 220 h.
- *temps écoulé entre l'acmé et le virage (Tv-Tmx)* = 144 h.
- *surface résiduelle au moment du virage (Sr)*..... = 432 m/m²
- *aspect* : réaction papuleuse rouge vif, puis rouge sombre ; pigmentation brune résiduelle encore visible le 18^e jour.

OBSERVATION II.

C... Joseph, 12 ans.

Convalescent de rougeole (au 12^e jour), apyrétique.

N'a jamais reçu ni sérum, ni vaccin antidiphtérique.

Réaction de Schick le 2 avril 1941.

(Graphique II). — Résultats :

Schick positif.

Témoin négatif.

— temps d'apparition (Ta).....	= 4 h.
— temps d'apparition de l'acmé (Tmx).....	= 96 h.
— surface maxima (Smx).....	= 721 m/m ²
— hauteur maxima (Hmx).....	= 2 m/m
— temps écoulé entre l'injection et le virage (Tv).....	= 352 h.
— temps écoulé entre l'acmé et le virage ($Tv-Tmx$).....	= 256 h.
— surface résiduelle au moment du virage (Sr).....	= 479 m/m ²
— aspect : papule rouge vif ; puis, rouge sombre, et phlycténulaire, avec halo plus clair (au moment de l'acmé).	

La phlyctène se dessèche ensuite pour former une croûte centrale cernée de rouge. Cette aire inflammatoire fait place à une aire pigmentée, brunâtre.

La pigmentation est encore visible le 20^e jour, quoique cette aire pigmentée soit de dimensions réduites ; et la croûte centrale persiste encore.

OBSERVATION III.

R... Marguerite, 40 ans.

Convalescente de rougeole (au 8^e jour).

N'a jamais reçu ni sérum, ni vaccin antidiphtérique.

Réaction de Schick le 2 avril 1941.

(Graphique III). — Résultats :

Schick positif.

Témoin positif.

Réaction-témoin :

- apparue à la 4^e h., disparue à la 20^e h. ;
- macule érythémateuse, sans infiltration, sans pigmentation résiduelle.

Réaction de Schick.

- aspect : papule rouge vif, phlyctène centrale avec aréole plus claire au moment de l'acmé ;

— <i>Ta</i>	= 4 h.
— <i>Tmx</i>	— 72 h.
— <i>Smx</i>	= 547 m/m ²
— <i>Hmx</i>	= 1 m/m. 8/10

Nous n'avons pu suivre la réaction pendant toute son évolution.

OBSERVATION IV.

G... Madeleine, 12 ans.

Convalescente de rougeole (au 8^e jour), apyrétique.

N'a jamais reçu ni vaccin, ni sérum antidiphtérique.

Réaction de Schick le 3 avril 1941.

(Graphique IV). — Résultats :

Schick positif.

Témoin positif.

Réaction témoin :

1^{re} macule érythémateuse apparue et disparue dans les 24 premières heures (*Smx* = 12 m/m²) ;

2^e macule, plus étendue (*Smx* = 75 m/m²), apparue à la 50^e heure et disparue à la 100^e heure.

Pas de pigmentation résiduelle.

Réaction de Schick :

— *apparition* : entre la 26^e et la 50^e heure ;

— *Tmx*..... = 100 h.

— *Smx*..... = 609 m/m²

— *Hmx*..... — 8/10 m/m.

— *T-virage*..... = 290 h.

— *T_v-Tmx*..... = 190 h.

— *Sr*..... = 180 m/m²

— *aspect* : papule rouge vif, avec halo plus clair (au moment de l'acmé) ; apparition, ultérieurement, d'une petite phlyctène qui se dessèche rapidement ; pigmentation brune résiduelle, encore visible le 20^e jour.

OBSERVATION V.

H... Raymonde, 6 ans.

Rougeole, érythème noueux (voir obs. II, chapitre cuti-tuberc.).

N'a jamais reçu ni sérum, ni vaccin antidiphtérique.

Réaction de Schick le 3 avril 1941.

(Graphique V). — Résultats :

Schick positif.

Témoin négatif.

- *apparition* : entre la 4^e et la 28^e heure.
- *Tmx* = 100 h.
- *Smx* 397 m/m² ; *Hmx* = 1 m/m. 7/10
- *T-virage* 292 h. ; *Tv-Tmx* = 192 h.
- *Sr* 285 m/m²
- *aspect* : papule rouge vif, puis rouge sombre avec halo plus clair (au moment de l'acmé).

Pigmentation résiduelle brun clair, avec fine desquamation.

L'aire pigmentée est effacée le 20^e jour.

Il faut noter que cette enfant, qui est allergique vis-à-vis de la tuberculine, puisque sa cuti-réaction est fortement positive, n'est pas allergique vis-à-vis des protéines diphtériques, puisque la réaction-témoin faite avec la toxine chauffée est négative.

OBSERVATION VI.

Chl... Jean, 6 ans.

Convalescent de rougeole (au 13^e jour).

Otite paracenthésée, température 38°.

N'a reçu ni sérum, ni vaccin antidiphtérique.

Réaction de Schick le 3 avril 1941 :

(Graphique VI). — Résultats :

Schick positif.

Témoin négatif.

- *apparition* : entre la 12^e et la 24^e heure ;
- *Tmx* = 76 h.
- *Smx* = 333 m/m² ; *Hmx* = 1 m/m. 1/10
- *T-virage* = 292 h. ; *Tv-Tmx* = 216 h.
- *Sr* = 217 m/m²
- *aspect* : papule rouge vif ; puis rouge sombre, avec halo plus clair (au moment de l'acmé).

Pigmentation résiduelle brun clair avec fine desquamation ;

la pigmentation est encore visible le 20^e jour.

OBSERVATION VII.

W... Georges, 7 ans.

Scarlatine (au 14^e jour).

Rougeole (au 6^e jour).

Otite paracenthésée, température 38°5.

N'a reçu ni sérum, ni vaccin antidiphtérique.

Réaction de Schick le 2 avril 1941.

(Graphique VII). — Résultats :

Schick positif.

Témoin négatif.

- *apparition* : 1^{re} lecture faite à la 18^e heure : réaction + ;
- *Tmx* = 70 h.
- *Smx* = 261 m/m² ; *Hmx* = 1 m/m. 3/10
- *Tv* = 170 h. ; *Tv-Tmx* = 100 h.
- *Sr* = 107 m/m²
- *aspect* : papule rouge vif, puis rouge sombre.
Pigmentation brun clair, avec fine desquamation ;
pigmentation effacée le 18^e jour.

OBSERVATION VIII.

Chl... Pierre, 2 ans.

Convalescent de rougeole (au 17^e jour).

L'enfant a présenté, à son entrée, un *coryza sanguinolent diphtérique* (prélèvement +), le 22 mars 1941, et a reçu à cette date 5.000 unités de sérum antidiphtérique.

Il n'avait encore jamais été vacciné.

Le 8 avril, le résultat du prélèvement nasal est encore positif. Mais, l'enfant ne présente plus de coryza ; il est en bon état, et apyrétique.

Réaction de Schick, le 9 avril 1941 (donc 18 jours après l'injection de sérum antidiphtérique).

(Graphique VIII). — Résultats :

Schick positif.

Témoin négatif.

- *apparition* : entre la 46^e et la 72^e heure.
- *Tmx* = 144 h.
- *Smx* = 91 m/m² ; *Hmx* : 6/10 m/m.

- T_v = 288 h. ; $T_v - T_{mx} = 144$ h.
 — Sr = 91 m/m²
 — *aspect* : papule rose pâle ; puis, pigmentation brun clair.
 Celle-ci est encore visible le 13^e jour.

OBSERVATION IX.

G... Jeanine, 12 ans.

A été en contact avec sa sœur jumelle qui a présenté une rougeole typique (et qui a un Schick +).

Mais, elle-même n'a pas eu d'éruption de rougeole, seulement une rhinite et angine légère.

Elle est apyrétique.

N'a jamais eu ni vaccin, ni sérum antidiphtérique.

Réaction de Schick le 3 avril 1941.

(*Graphique IX*). — *Résultats* :

Témoin positif.

Schick douteux.

Réaction-témoin :

Macule rosée, de dimensions réduites ($S_{mx} = 12$ m/m² ; apparue et disparue entre la 4^e et la 26^e heure ; pas de pigmentation résiduelle.

Réaction de Schick :

1^{re} macule rosée dont les dimensions et la durée se calquent exactement sur celles de la réaction-témoin ;

2^e macule rosée, apparue à la 50^e heure, et disparue à la 122^e heure, plus étendue que la 1^{re} ($S_{mx} = 169$ m/m²).

Mais, *sans infiltration* ($H = 0$), et *sans pigmentation résiduelle*.

Etant donné qu'il s'agit là d'une réaction non papuleuse, et éphémère, on peut donc considérer que la *réaction de Schick* est négative.

RAPPORTS

RÉACTIONS DE SCHICK.

Nous désignons par : $\frac{S_{mx}}{T_{mx}}$ et $\frac{H_{mx}}{T_{mx}}$: rapports de croissance (exprimant la vitesse d'accroissement de la réaction).

ou : $\frac{S_r}{T_v - T_{mx}}$ et $\frac{H_{mx}}{T_v - T_{mx}}$ } rapports de décroissance (exprimant la vitesse de disparition).

Toutes les valeurs sont converties en millimètres, soit, suivant l'échelle employée :

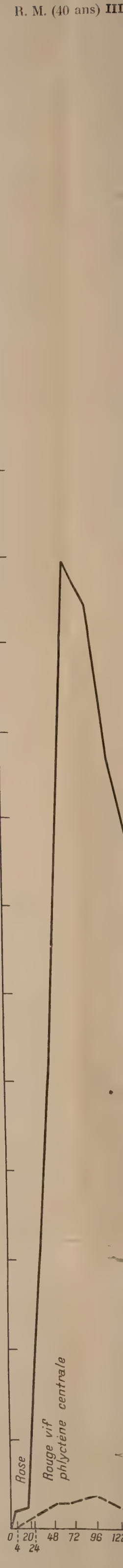
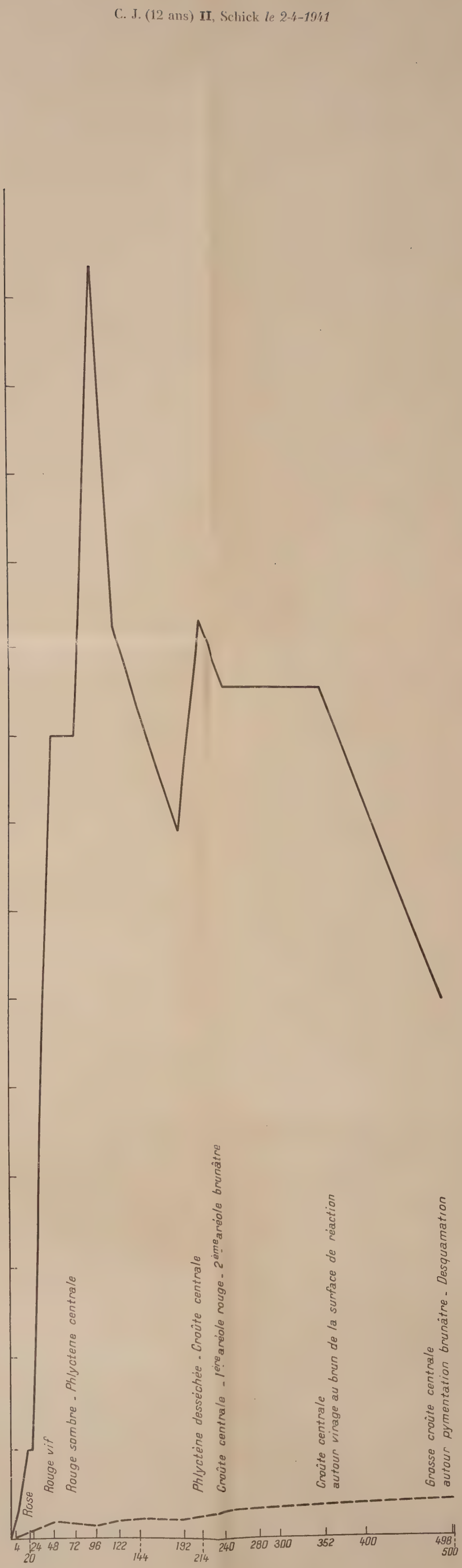
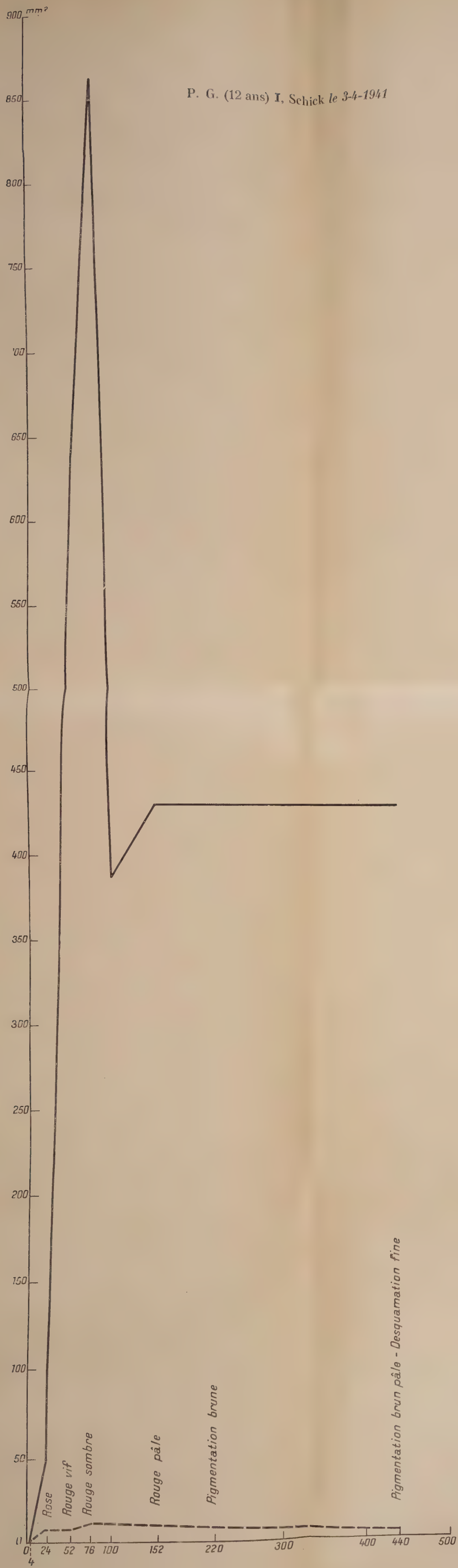
- surface 10 m/m = 10 m/m²
- hauteur..... 10 m/m = 1 m/m
- temps 1 m/m = 2 heures

TABLEAU II

RÉACTIONS DE SCHICK.

	S_{mx}	H_{mx}	S_r	T_{mx}	T_v	$T_v - T_{mx}$	$\frac{S_{mx}}{T_{mx}}$	$\frac{S_r}{T_v - T_{mx}}$	$\frac{S_{mx}}{T_v - T_{mx}}$
I. — P. G., 12 ans .	867	10	432	38	110	72	22,8	6	12
II. — C. J., 12 ans .	721	20	479	48	176	128	15	3,7	5,6
III. — R. M., 40 ans	547	18					15,6		
IV. — G. M., 12 ans.	609	8	180	50	145	95	12,18	1,9	6,4
V. — H. R. 6 ans.	397	17	285	50	146	96	7,94	2,97	4,13
VI. — C. J., 6 ans ..	331	17	217	38	146	108	8,7	2	3
VII. — W. G., 7 ans..	271	13	127	35	85	50	7,74	2,5	5,4
VIII. — C. P., 2 ans...	91	5	91	72	144	72	1,26	1,26	1,26

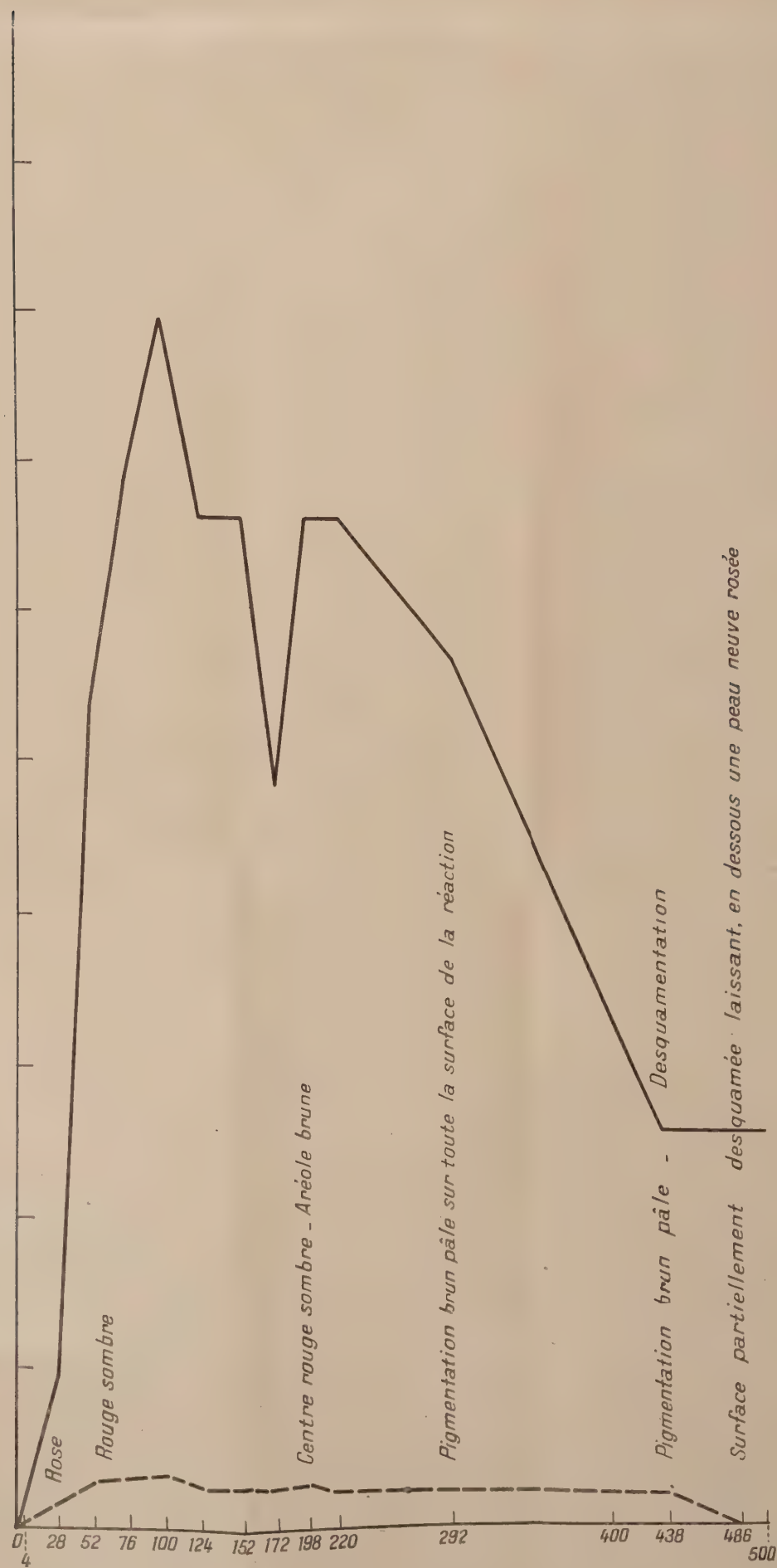
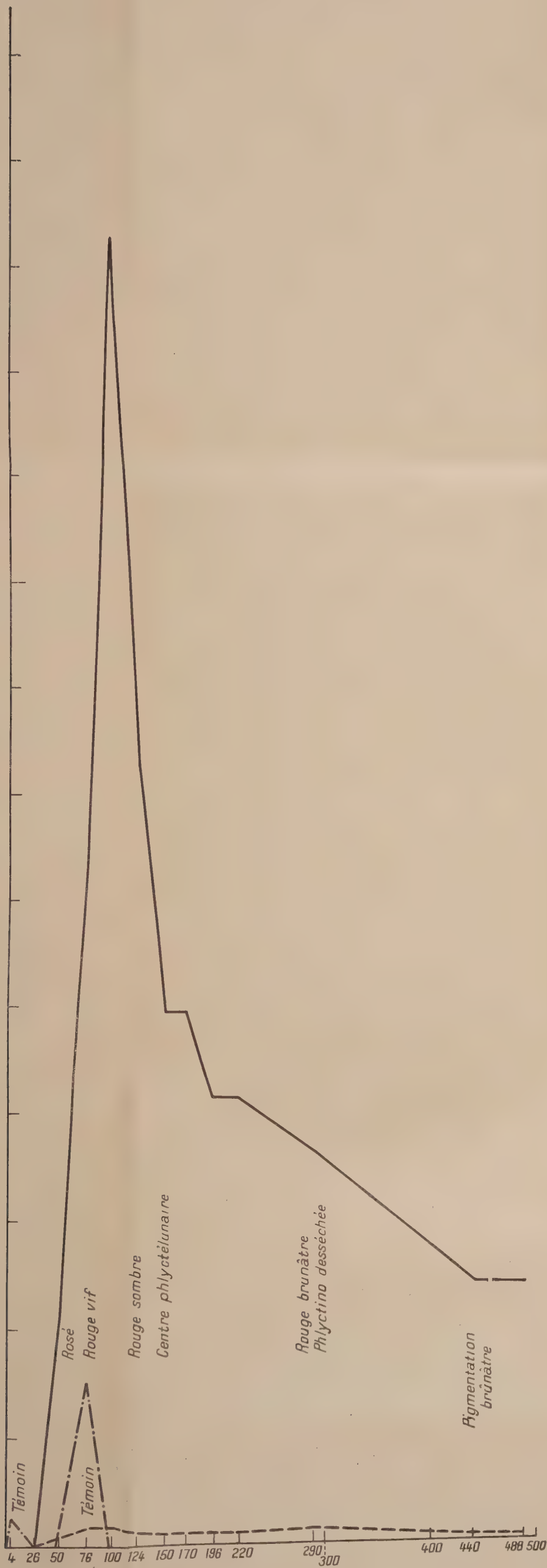
Nota. Les graphiques représentés ci-après ont été réduits de moitié par rapport à leurs dimensions initiales.



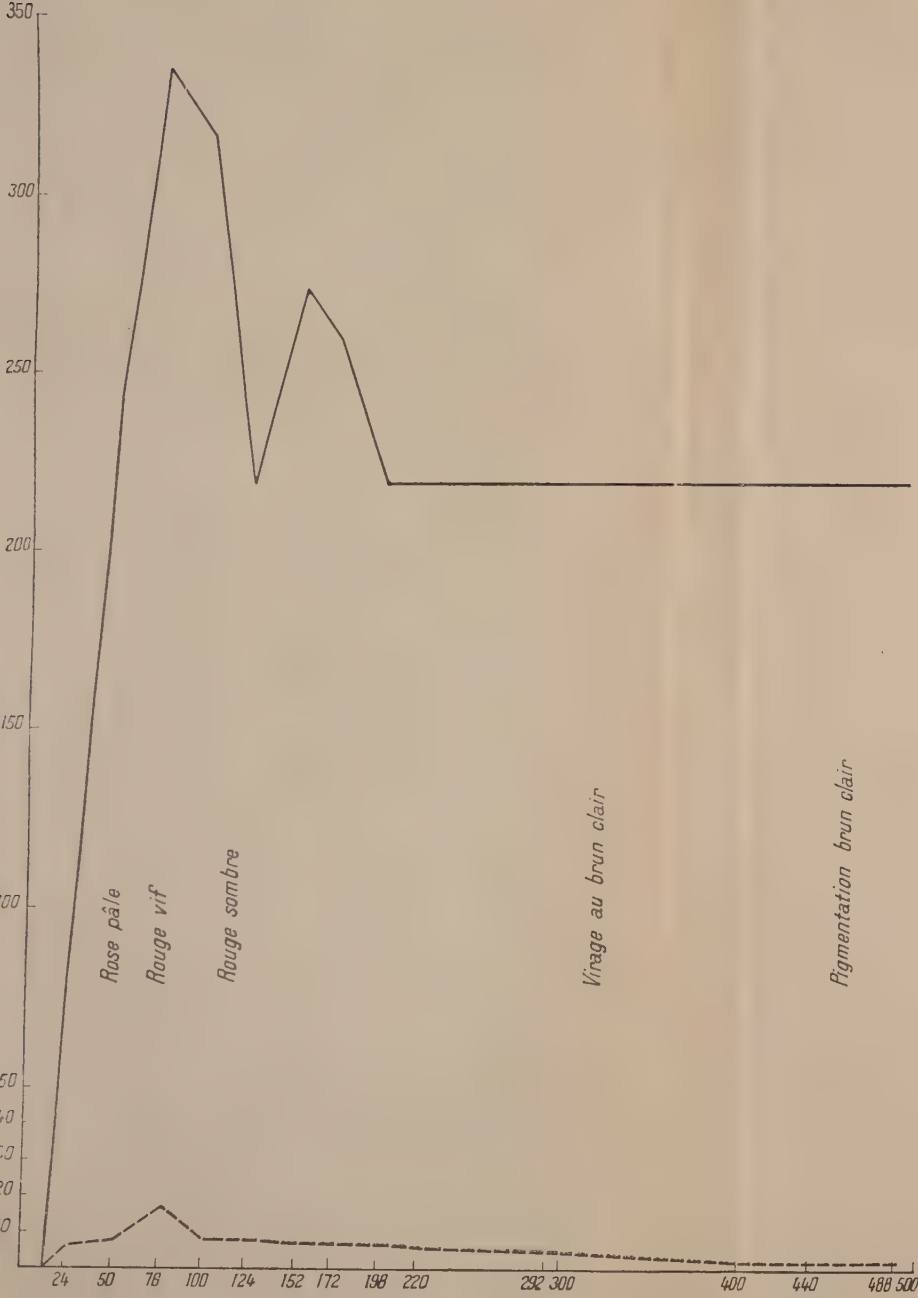
Echelle

En abscisse : Heures 1 mm. = 4 heures

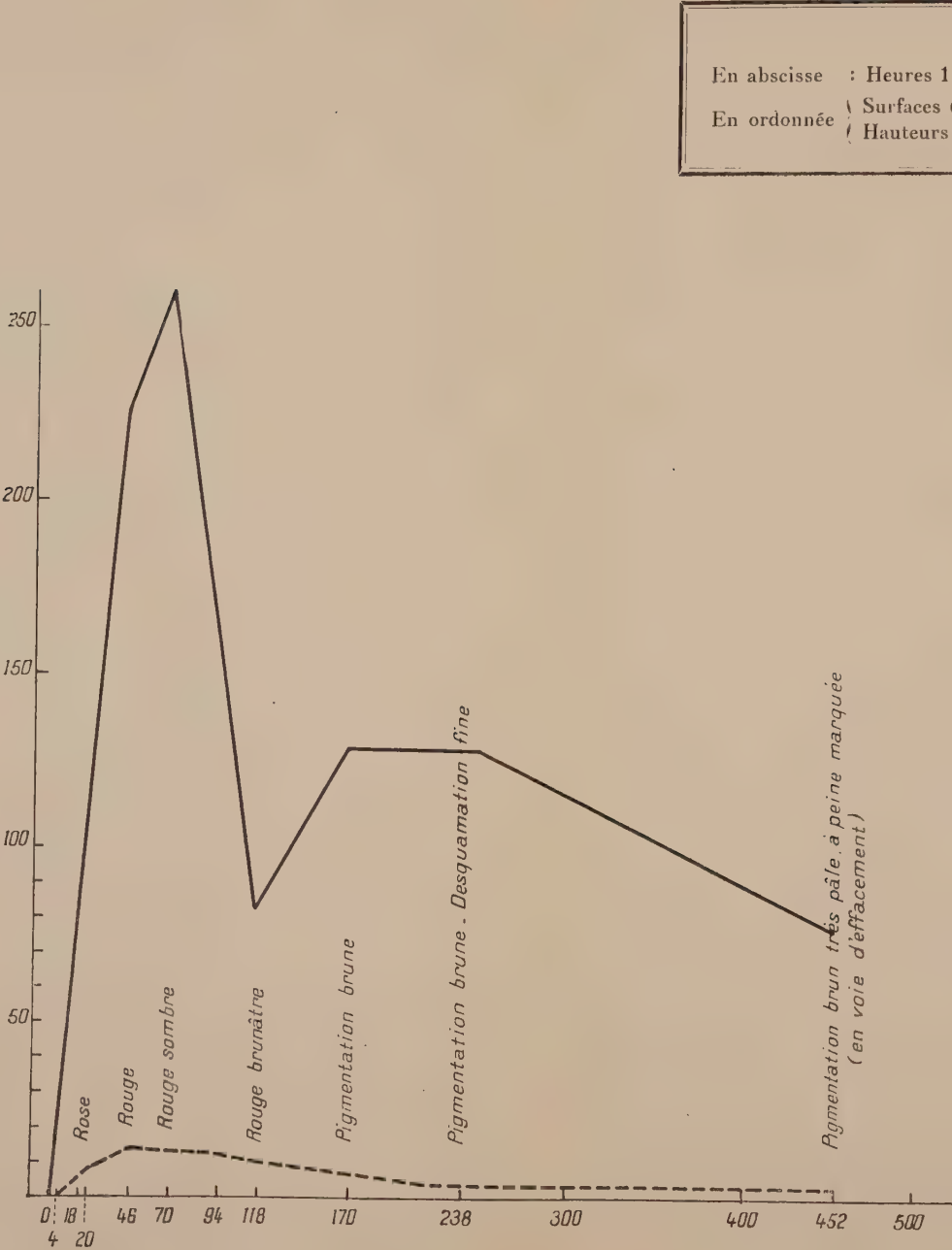
En ordonnée { Surfaces (en traits continus) 10 mm. = 20 mm²
Hauteurs (en traits discontinus) 10 mm. = 2 mm.



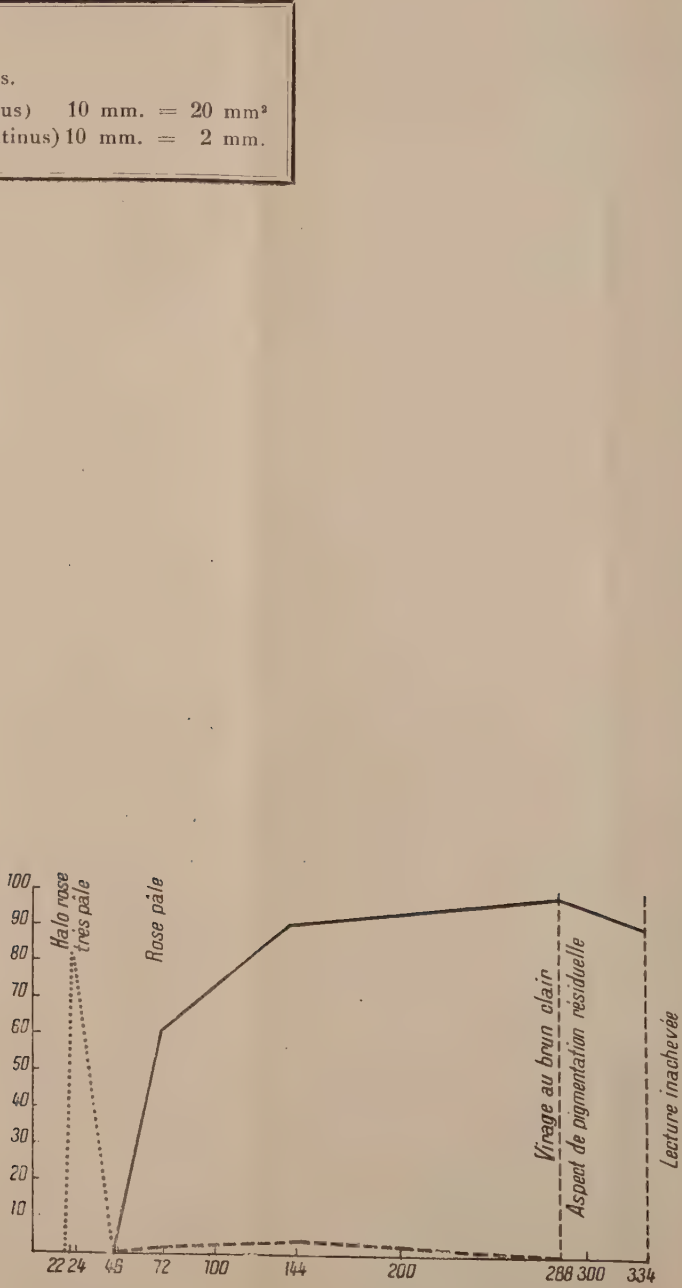
C. J. (6 ans), VI, Schick le 10-4-1941



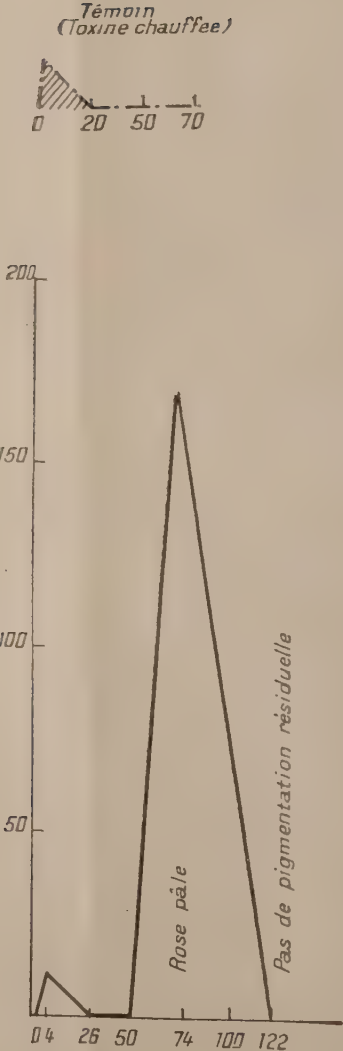
W. C. (7 ans) VII, le 2-4-1941



C. P. (26 mois) VIII, Schick, le 9-4-1941



G. J. (12 ans) IX, le 2-4-1941



Echelle

En abscisse : Heures 1 mm. = 4 heures.

En ordonnée : Surfaces (en traits continus) 10 mm. = 20 mm²
Hauteurs (en traits discontinus) 10 mm. = 2 mm.

Témoin
(Toxine chauffée)

0 20 50 70

c) Réactions de Schick.

Conclusions

L'étude des graphiques de réaction met en évidence plusieurs points :

1^o d'abord, *l'aspect même des courbes synthétise*, en quelque sorte, *les caractéristiques de la réaction* : caractéristiques bien précisées par SCHICK, puis par les autres cliniciens, mais que la courbe permet d'apprécier d'un seul coup d'œil : en particulier, la poussée inflammatoire maxima qui apparaît entre le 2^e et le 3^e jour, et qui correspond, non seulement à la papule centrale, mais aussi à l'aréole périphérique, puis la régression rapide de l'aréole, et la persistance de l'infiltration centrale qui fait place, ensuite, à une aire pigmentée de dimensions sensiblement égales à celles de l'infiltration initiale ; tout ceci se traduisant, sur la courbe, par une ascension brusque avec crochet aigu, puis, par une descente rapide suivie d'un palier ;

2^o de plus, *la différence entre la réaction de SCHICK et la pseudo-réaction* apparaît nettement :

celle-ci se marque sur la courbe par un crochet aigu ; apparition plus précoce, intensité moindre, disparition rapide et brusque, absence de pigmentation résiduelle.

Il faut noter, de plus, que les sujets présentant une réaction de SCHICK très intense, ne sont pas forcément ceux qui présentent une réaction-témoin positive.

Ceci prouve bien l'individualité, et la spécificité de la réaction *toxiniennne* qui se différencie de la réaction *d'allergie protéinique* (différence qui apparaît aussi, de façon nette, à l'examen histologique de ces réactions respectives) (1).

De même, la lecture des graphiques met bien en évidence les caractères différentiels :

(1) SÉZARY, B. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1934, n^o 41, p. 382 ; 1935, n^o 5, p. 753 ; 1936, n^o 43, p. 1269.

de la réaction de SCHICK et de la cuti-réaction de Von PIRQUET, d'une part ;

de la pseudo-réaction de SCHICK et de la cuti-réaction de Von PIRQUET, d'autre part.

La pseudo-réaction est très précoce et éphémère, tandis que la cuti-réaction à la tuberculine est, dans beaucoup de cas, plus tardive, et surtout infiniment plus durable.

La cuti-réaction à la tuberculine apparaît souvent plus précocement que la réaction de SCHICK, mais sa poussée maxima est beaucoup moins intense, et se fait moins brusquement ; son effacement est plus progressif.

Mais, si notre méthode graphique permet d'extérioriser, de façon simple et rapide, tous les détails déjà connus et bien décrits par tous les cliniciens, elle a, de plus, l'avantage de mettre en valeur certains points particuliers, que, seules, des mesures répétées et des courbes sont capables d'objectiver ; alors qu'il serait difficile, sinon impossible, de les préciser par la simple observation, toute subjective, des réactions.

Seule la méthode graphique permet, en effet, d'apprécier la valeur comparative des réactions.

C'est ainsi que la lecture des graphiques met en évidence que :

1° *Les positivités sont différentes chez des individus différents.*

Il suffit de jeter un coup d'œil sur les courbes, par exemple les courbes V, VI, VIII, pour s'en rendre compte.

2° *Les différences ne portent pas seulement sur l'intensité de la réaction, mais aussi sur son évolution dans le temps :*

- vitesse d'apparition de la papule inflammatoire ;
- vitesse d'apparition de l'intensité maxima, ou acmé ;
- moment d'apparition de la pigmentation, c'est-à-dire du virage au brun (qui correspond à la disparition de la réaction inflammatoire) ;
- et, enfin, disparition même de l'aire pigmentée.

Ainsi, dans l'observation VIII :

apparition très tardive de la réaction : entre la 46^e et la

72^e h. ; acmé tardive : 144 h. ;

surface maxima peu importante : 91 m/m² ;

hauteur maxima : 6/10 de millimètre ;

virage (pigmentation) : le 12^e jour ;
 pigmentation encore persistante le 14^e jour.

Au contraire, dans l'*observation VI* :

apparition plus précoce : entre la 12^e et la 24^e heure ;
 acmé également plus précoce : 76^e h. ;
 surface maxima beaucoup plus grande : 333 m/m² ;
 hauteur maxima plus importante : 1 m/m 7/10 ;
 le virage se fait également le 12^e jour ;
 la pigmentation est encore visible le 20^e jour.

Dans l'*observation V*, le virage s'est produit également le 12^e jour ; mais la pigmentation est complètement effacée au 20^e jour, alors que, dans le cas précédent, elle persiste encore à cette date.

Si, maintenant, nous faisons le *rapport* de la *surface maxima* de la réaction, au *temps* nécessaire à la constitution de cette surface (le tout mesuré en millimètres) (Tableau II), nous obtenons :

$$\text{— dans le cas VIII : } \frac{S_{mx}}{T_{mx}} = 1,26 ;$$

$$\text{— dans le cas VI : } \frac{S_{mx}}{T_{mx}} = 8,7 ;$$

donc, des valeurs bien différentes.

Nous pourrions, de même, évaluer le *rapport* de la *hauteur* au *temps*.

On peut aussi évaluer le rapport de la surface résiduelle (au moment du virage à la pigmentation) au temps écoulé entre l'acmé et ce virage.

Nous obtenons, là encore, des valeurs tout à fait dissemblables :

$$\text{— dans le cas VIII : } \frac{S_r}{T_v - T_{mx}} = 1,26$$

$$\text{— dans le cas VI : } \frac{S_r}{T_v - T_{mx}} = 2$$

Possédant les courbes, on peut encore évaluer d'autres rapports, en tenant compte d'autres facteurs.

Mais, seule l'expérience, basée sur un très grand nombre de cas, pourra permettre de choisir, parmi ces données numé-

riques simples que nous avons établies à titre d'exemples, celles qui seront capables de caractériser, au mieux, la réaction.

Puisque les positivités sont différentes suivant les individus examinés, que chacun a sa forme de positivité propre, est-il possible d'en donner une *interprétation clinique* ?

Si nous examinons, à nouveau, les cas VI et VIII, nous voyons que l'enfant VI, convalescent de rougeole, non porteur de germes diphtériques, et n'ayant reçu ni vaccin, ni sérum antidiphtérique, présente une réaction intense, avec une acmé précoce.

L'enfant VIII, au contraire, également convalescent de rougeole, mais ayant reçu (18 jours avant le test) 5.000 unités de sérum antidiphtérique, présente une réaction d'intensité *faible*, et surtout une acmé *très tardive*.

L'effet immunisant du sérum a donc partiellement disparu, puisque le SCHICK est positif. Mais l'allure de la courbe laisse supposer que l'enfant possède encore un certain degré d'immunité qui, d'ailleurs, peut ultérieurement disparaître tout à fait, ou, au contraire, se renforcer.

Nous n'avons pu, chez cet enfant, ni chez les autres sujets examinés, refaire des tests successifs.

Mais, il serait utile, justement, de les répéter à intervalles réguliers, afin d'étudier *les modifications, dans le temps, des formes de positivité*.

Nous ne pouvons, de ces cas trop rares encore, tirer dès maintenant des conclusions valables. Mais nous pensons que, grâce à cette méthode graphique simple, et cependant parfaitement objective, on pourra, en multipliant les épreuves, et en se basant constamment sur l'observation clinique, arriver à dégager de l'étude de ces tests cutanés des lois statistiques.

D'ailleurs, notre méthode est applicable, non seulement à la réaction de SCHICK, mais aussi à tous les autres tests dits « toxiniens », ou tests de réceptivité ou d'immunité parmi lesquels les plus couramment usités sont, actuellement :

la réaction de DICK (indiquant la réceptivité à la scarlatine), et la réaction à la toxine dysentérique (indiquant la réceptivité vis-à-vis du bacille de SHIGA).

2. - GÉNÉRALISATION
DE LA MÉTHODE
AUX AUTRES TESTS DE RÉCEPTIVITÉ

Réaction de Dick.
Réaction à la toxine dysentérique.

Réaction de Dick

La réaction de Dick est un test cutané destiné à mettre en évidence l'état de réceptivité ou d'immunité de l'organisme vis-à-vis de la scarlatine.

Elle a pour base la découverte de G. F. et G. H. DICK (1) qui prouvaient, en 1924, que l'injection à certains sujets d'une culture de streptocoques hémolytiques (isolés de la gorge de scarlatineux), était capable de provoquer l'apparition d'une véritable scarlatine expérimentale. L'injection intradermique, et à dose minime, du filtrat de ces mêmes cultures, déterminait chez certains sujets une réaction locale spécifique ; alors que la réaction était, au contraire, négative chez des sujets ayant des antécédents plus ou moins lointains de scarlatine, ou convalescents de cette maladie.

Il s'agissait donc, semblait-il, d'un test « toxinien », comparable à la réaction de SCHICK.

La réaction de DICK est, cependant, différente de cette dernière.

Et d'abord, dans son aspect même :

elle apparaît précocement, en 4 à 6 heures, sous forme d'une papule érythémateuse, atteignant son maximum en 18 à 36 heures, de dimensions variant de 1 à 3 cm. de diamètre (parfois plus) ; s'efface rapidement, puisqu'elle ne persiste guère plus de 48 heures, et laisse après elle une aire de fine desquamation pendant une huitaine de jours. La « fausse-réaction », si elle existe, est difficile à apprécier, l'épreuve à la toxine chauffée étant sans valeur, puisque cette dernière est thermostable.

Selon G. F. DICK et G. H. DICK, la réaction permet de classer les individus en 2 groupes :

(1) G. F. DICK et G. H. DICK, *J. Am. Med. Ass.*, 1924, vol. 82, n° 4, p. 265.

les sujets à *Dick positif*, qui sont réceptifs ; aptes, par conséquent, à contracter la scarlatine ;

les sujets à *Dick négatif*, qui sont réfractaires à la scarlatine, ou immunisés par une atteinte antérieure de la maladie.

Chez les scarlatineux, on assiste, en effet, à un virage de la réaction qui, de positive, devient négative, en moyenne à partir de la deuxième décade de la maladie (ou, pour certains, dès les premiers jours), et reste négative lors de la convalescence.

Cette négativation de la réaction de Dick peut se produire également sous l'influence de la vaccination anti-scarlatineuse (pratiquée avec la toxine streptococcique des Dick), ou encore, sous l'influence de la sérothérapie anti-scarlatineuse, qui éteint la réaction, mais alors de façon transitoire.

Mais, la réaction de Dick peut encore être négative chez des sujets indemnes de tout antécédent scarlatineux.

Elle est, alors, le témoin d'une immunité spontanée, qu'il s'agisse d'un état réfractaire acquis par suite d'immunisations occultes et répétées, ou d'un état réfractaire inné, inhérent au terrain particulier de l'individu.

Le pourcentage de réactions positives est, d'ailleurs, variable suivant l'âge, et le milieu social considéré (1), et suit, dans l'ensemble, une évolution parallèle à celle des réactions de SCHICK.

Il est sensiblement nul chez les nouveau-nés et les nourrissons (qui, pour les uns, jouissent d'une immunisation passive transmise par voie maternelle, pour d'autres, présentent un état d'« anergie » cutanée spécial).

Il augmente progressivement dans l'enfance et l'adolescence.

Il diminue chez l'adulte, pour atteindre son minimum aux alentours de la trentaine.

Mais, à vrai dire, les résultats fournis par la pratique des réactions de Dick n'ont pas toujours cette fixité (2).

Il faut savoir que :

— le virage de la réaction ne se produit pas toujours au

(1) LAMY, Thèse Paris, 1927 : *Réaction de Dick*.

(2) TEISSIER et COSTE, Rapport sur la Physio-pathologie de la scarlatine. XX^e Congrès de Médecine, Montpellier, oct. 1929, p. 29.

cours de la scarlatine, certains convalescents conservant une réaction de DICK positive ;

— la réaction peut devenir positive chez des anciens scarlatineux, qui avaient présenté, pourtant, à la convalescence, un test négatif.

D'autre part, la scarlatine survient parfois (très rarement, il est vrai), chez des sujets à DICK négatif.

A l'inverse, tous les individus présentant un DICK positif ne contractent pas fatalement la scarlatine, même s'ils se trouvent en milieu contaminé.

Enfin, chez un sujet donné, éprouvé à des intervalles réguliers, la réaction de DICK est sujette, parfois, à des fluctuations spontanées (en dehors même de toute perturbation pathologique connue, telle que la rougeole, ou des exanthèmes divers).

Stable chez certains sujets qui conservent une réaction positive, ou négative, de façon permanente, elle est, chez d'autres, instable, virant sans cause apparente de la négativité à la positivité, ou inversement.

On peut, dans ce dernier cas, se demander s'il s'agit d'une variation réelle de l'immunité générale, ou d'une simple modification de la susceptibilité cutanée.

Il n'y a pas, d'ailleurs, toujours concordance (1) entre les résultats fournis par le test dermique, d'une part, et par le dosage de l'immunité humorale, d'autre part.

La difficulté de dosage des antitoxines, comme celle du titrage même de la toxine (qui suivant sa provenance a une activité essentiellement variable), rend délicate cette appréciation.

Ceci contribue grandement à différencier la réaction de DICK de la réaction de SCHICK, à laquelle on ne peut l'homologuer ; pas plus qu'on ne peut homologuer la « toxine scarlatineuse » à la toxine diphtérique, ni calquer la pathogénie de la scarlatine sur celle de la diphtérie.

Rappelons, d'ailleurs, que certains auteurs (de GROER) (2) assimilent la réaction de DICK, non pas à une « réaction toxi-

(1) TEISSIER et COSTE, Rapport sur la Physio-pathologie de la scarlatine. XX^e Congrès de Médecine, Montpellier, oct. 1929, p. 77.

(2) Cité dans le rapport de TEISSIER et COSTE, p. 199 et 215.

nienne », mais à une réaction d'allergie, ou de sensibilisation au filtrat streptococcique. Cette sensibilisation conditionnerait elle-même l'état de réceptivité (Dick positif), l'absence de sensibilisation, l'état réfractaire (Dick négatif).

D'autres auteurs (DOCHEZ) (1), par contre, donnent à la réaction une signification mixte : toxallergique.

Toutefois, en dehors même de ces discussions pathogéniques, il n'en reste pas moins vrai que, dans l'ensemble, la réaction de Dick constitue en pratique un test utile pour déceler l'état de réceptivité ou d'immunité, mais que, suivant les individus considérés, et suivant les moments de l'observation, cette réaction est susceptible de varier.

C'est pour mieux objectiver ces variations, et essayer de les interpréter, que nous pensons devoir appliquer à l'étude de ce test la méthode graphique qui, seule, permet de synthétiser et de fixer la « *forme* quantitative de la réaction » dans le temps.

Il serait intéressant de chercher :

1° si, chez des sujets différents, les formes de positivités sont différentes ;

2° si, chez un même sujet, examiné à des moments différents, la forme de la courbe se conserve, ou se modifie ;

3° si, à ces positivités différentes correspondent des réceptivités elles-mêmes variables.

Il est possible, en effet, qu'à une certaine *forme de positivité* corresponde une réaction de Dick stable, ne se modifiant pas avec le temps, donc une réceptivité franche, et, qu'à une autre forme de positivité corresponde une réaction de Dick instable, susceptible de virer ultérieurement, et, par conséquent, une réceptivité douteuse, ou un état intermédiaire entre la réceptivité et l'immunité.

L'étude numérique et graphique comparée permettra, peut-être, de dégager de ces variations, en apparence anarchiques, une loi évolutive.

En outre, la méthode graphique permettrait, chez des sujets réceptifs, d'étudier quantitativement les formes de réaction obtenues, d'une part, avec la toxine standard, d'autre part,

(1) Cité dans le rapport de TEISSIER et COSTE, p. 226.

avec des toxines de provenances diverses, et ainsi, de titrer comparativement celles-ci.

Enfin, elle seule rendrait possible la comparaison exacte et objective, d'une part, de la réaction de DICK et de la réaction de SCHICK, d'autre part, de la même réaction de DICK et des réactions allergiques.

Réaction cutanée à la toxine dysentérique

Décrit par BROKMAN (1), en 1923, le test cutané à la toxine dysentérique permet de déceler *l'état de réceptivité ou d'immunité* de l'organisme *vis-à-vis du bacille dysentérique de Shiga*.

En effet, l'injection intradermique de 1/10 de centimètre cube de toxine convenablement diluée (et préalablement titrée sur l'animal d'expérience), provoque, chez certains sujets, l'apparition rapide, en quelques heures, d'une papule érythémateuse qui, dans les 24 heures suivantes, prend un aspect nécrotique.

La réaction aboutit à la formation d'une petite eschare superficielle qui s'élimine vers le 8^e jour.

Positive chez le dysentérique, dans les premiers jours de la maladie, la réaction vire assez rapidement, dans le courant de la maladie, et reste alors négative au moment de la convalescence, et ultérieurement. Ce virage à la négativité constitue donc un test de diagnostic utile puisqu'il permet de différencier une dysenterie bacillaire d'un autre syndrome infectieux entérique, et plus particulièrement une infection à bacilles de SHIGA des dysenteries à autres germes (HISS, FLEXNER OU STRONG).

Il n'existe pas encore de test homologue pour ces dernières variétés de dysenteries.

De plus, ce test a un intérêt prophylactique. Il permet en effet, en milieu épidémique, de différencier :

les sujets réceptifs (à test positif), aptes à contracter la maladie ;

les sujets réfractaires (à test négatif), possédant une immunité naturelle, soit spontanée, soit acquise par suite de contacts occultes et répétés avec le germe considéré.

Il nous semblerait donc intéressant d'appliquer, à ce test cutané, la méthode graphique précédemment employée, afin d'essayer de différencier les réceptivités individuelles par l'étude *comparative* des *formes de positivité*.

(1) BROKMAN, C. R. Soc. Biol., 1923, t. 99, p. 1355.

3. - ESSAI DE SYNTHÈSE
DES TESTS DE RÉCEPTIVITÉ
ET DES TESTS D'ALLERGIE

Si nous essayons d'étudier parallèlement les tests de réceptivité (tests « toxiniens ») et les tests d'allergie, nous constatons d'abord des différences fondamentales.

En effet, *le test d'allergie* (cuti-réaction à la tuberculine, par exemple) est un test d'infection, mais ne renseigne pas (du moins si l'on s'en tient à la seule notion de positivité), sur l'ancienneté de celle-ci, ni sur son caractère évolutif : il ne prévoit pas l'avenir.

Nous avons vu, cependant, que l'étude des « *formes de positivité* » décelées par les courbes, peut donner, à ce point de vue, des renseignements intéressants.

Au contraire, *le test « toxinien »* (réaction de SCHICK, par exemple) vient justement renseigner sur le comportement éventuel de l'organisme vis-à-vis de l'agent infectieux considéré.

Mais, s'il indique un état de réceptivité, ou d'immunité, il ne renseigne en rien sur le passé de l'individu, et ne permet pas de dire si celui-ci est, ou a été, allergisé.

Un SCHICK positif, ou un SCHICK négatif, ne permet pas de dire, comme dans le cas précédent, que l'organisme est, ou n'est pas allergique ; mais il signifie simplement que des organismes divers sont capables d'*allotropie*, c'est-à-dire peuvent manifester vis-à-vis de l'action éventuelle de la toxine diphtérique des propriétés défensives différentes, celles-ci étant inhérentes au terrain et spontanées.

Cependant, si on envisage chez un individu donné, non plus un seul test (positif ou négatif), mais une succession de tests, la notion de *virage* (de la positivité à la négativité, ou inversement), permet, alors, de prouver que *l'organisme a acquis une réactivité différente* (vis-à-vis de la toxine).

Le terme d'allergie garde ici le sens très général donné par VON PIRQUET, et exprime aussi bien les phénomènes d'immunisation que les phénomènes de sensibilisation.

Il faut distinguer, d'ailleurs, l'allergie vis-à-vis des *protéines* microbiennes (allergie au sens où l'entend ZOELLER, c'est-à-dire état d'hypersensibilité mis en évidence, dans le cas de la diphtérie, par la réaction à l'anatoxine diphtérique), et l'allergie à l'égard de la *toxine* microbienne.

Celle-ci peut se manifester de deux façons :

— ou bien, l'organisme peut devenir allergique, dans certains cas, sous l'action d'une toxine (diphtérique, tétanique, scarlatineuse...) en développant vis-à-vis de l'agent spécifique un pouvoir de sensibilisation extrême ou d'anaphylaxie. Les faits classiques et apparemment paradoxaux d'anaphylaxie observés parfois chez certains animaux en cours d'immunisation antitoxique, sont là pour le prouver ;

— ou bien, l'organisme devient allergique, sous l'influence de la toxine, en acquérant le pouvoir de créer contre elle une immunité antitoxique (c'est ce que ZOELLER (1) désigne par « Réactivité spécifique »).

L'allergie définit donc ici la faculté que possède l'organisme d'acquérir, vis-à-vis de l'action agressive de la *toxine* considérée, des propriétés réactionnelles nouvelles :

soit défensives (antitoxiques) (2) ;

soit perturbatrices (anaphylactiques).

Donc : le virage, *sous l'influence d'un contact infectant*, d'un test de la positivité à la négativité (qu'il s'agisse de réaction de SCHICK ou de réaction de DICK, ou de réaction à la toxine dysentérique...), signifie que l'organisme primitivement indemne, mais sensible, est devenu *immunisé* et *allergique* (le terme d'allergie étant pris, ici, naturellement, dans son sens le plus général).

A l'inverse, le virage d'un test de la négativité à la positivité, signifie que l'organisme, primitivement neuf et réfractaire, est devenu *réceptif* et, on pourrait peut-être même dire, allergique, si on tient compte seulement de la variation d'état ; la cause même de cette variation demeurant, encore, inconnue.

Il apparaît donc que :

si dans le cas du *test allergique* proprement dit (cuti à la

(1) ZOELLER, *Pr. méd.*, 1925, p. 994, 1926, p. 625.

(2) SCHICK, *New-York Med. J.*, 17 août 1921, p. 167.

tuberculine), le *virage primaire* se produit toujours *dans le même sens* (virage de la *négativité* à la *positivité* = passage de l'organisme neuf à l'organisme contaminé) ;

dans le cas du *test « toxinien »*, par contre (réaction de SCHICK par exemple), le *virage primaire* peut se produire *dans un sens ou dans l'autre* (de la positivité à la négativité, ou inversement) suivant que l'état primitif de l'organisme neuf était un état de réceptivité ou un état d'immunité.

Ainsi, l'allergie apparaît, là aussi, comme une « fonction » exprimant l'*aptitude* de l'organisme à *varier d'état, relativement à un état préexistant*, sous l'influence d'une *action extérieure spécifique*, et par rapport à elle.

Cette fonction étant, elle-même, sous la dépendance de plusieurs facteurs : le terrain, l'antigène (ou l'allergène), le temps.

C'est pourquoi, il nous paraît indispensable, en clinique, d'étudier, non pas un test, mais *des tests successifs*, de noter, non pas seulement leur caractère de positivité, mais leurs *formes de positivité*, afin d'essayer de trouver et de mesurer, non pas l'allergie, mais les « *formes allergiques* » diverses propres aux individus différents et aux maladies différentes.

De ces formes allergiques successives, dont on garde les traces sous forme de graphiques pouvant être comparés, on pourra peut-être, alors, dégager les signes distinctifs qui permettront de prévoir, soit l'immunité, soit l'anaphylaxie.

Examinons, maintenant, la réaction cutanée elle-même, considérée en tant que phénomène local.

On est tenté de penser tout d'abord que, tandis que la réaction allergique positive est un phénomène essentiellement actif, dû à la réactivité prépondérante de l'organisme vis-à-vis de l'antigène (rencontre antigène-anticorps selon l'hypothèse de Von PIRQUET), la réaction toxinienne positive est, par opposition, un phénomène passif, dû à l'action propre de la toxine sur un organisme dépourvu d'antitoxines.

En réalité, il est vraisemblable que, même dans ce dernier cas, l'organisme joue aussi un rôle actif en faisant appel à ses propriétés défensives pour juguler les effets locaux de la toxine (injectée, d'ailleurs, à doses minimes).

Grâce à cette défense locale, l'action de la toxine reste circonscrite, et la réaction inflammatoire, créée par celle-ci, s'éteint.

On peut donc dire que, dans l'un et l'autre cas (réaction allergique ou réaction toxinienne), l'organisme apporte une part active, mais que celle-ci est plus ou moins prépondérante, et plus ou moins déphasée par rapport à l'injection initiale.

Dans l'un et l'autre cas, l'*acmé* semble bien représenter la phase décisive de la réaction : celle où s'établit l'équilibre entre l'antigène d'une part, et les anticorps d'autre part (anticorps appelés, ou formés, sur place), ou, pour employer un terme plus général, entre l'*action extérieure* et la *réaction de l'organisme*.

V

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Cette étude d'ensemble sur les réactions cutanées d'allergie et sur les réactions « toxiniennes » montre *combien est général l'intérêt de ces épreuves para-cliniques* dont il faut souligner, de plus, la simplicité (tant d'exécution que d'interprétation), et l'innocuité.

Utilisés par tous les cliniciens, et dans toutes les branches de la médecine (chaque fois que l'antigène spécifique a pu être isolé), les tests cutanés sont pratiqués, en effet :

a) soit dans un but diagnostique, pour déceler une infection ou une sensibilisation, en recherchant l'allergie spécifique créée par celle-ci ;

b) soit dans un but prophylactique, pour déceler un état de réceptivité ou d'immunité vis-à-vis d'une infection déterminée, afin d'opposer à celle-ci un traitement préventif approprié.

Mais, l'étude séparée de ces différents tests, montre, de plus, que beaucoup d'auteurs se sont attachés à observer pour chacun d'eux :

non seulement l'aspect de la réaction cutanée ;

mais aussi son intensité ;

sa durée d'incubation et d'évolution.

Or, tous ces facteurs auxquels la majorité des auteurs semble prêter une grande importance, mais sans les apprécier objectivement (faute de mesures, ou en tous cas, faute de mesures correctes), peuvent être, justement, exactement précisés par la *méthode allergographique*. Celle-ci permet, en effet, d'évaluer, aussi rigoureusement que possible :

d'une part, l'intensité vraie de la réaction, par la mesure de la surface et de la hauteur (celles-ci exprimant la diffusion de l'inflammation en surface et en profondeur) ;

d'autre part, l'évolution de cette réaction, par les mesures des valeurs successives de ces caractéristiques.

Mais, de plus, elle permet d'introduire dans l'étude des tests cutanés, une *notion nouvelle* :

celle des *formes de positivité* qui ne peuvent être mises en évidence que par les *graphiques* et par les *rapports numériques* de la valeur quantitative de la réaction (à chaque instant de son évolution) au temps mis à l'acquérir.

Elle seule permet, ainsi, l'étude comparative (ce qui est essentiel) et quantitative des divers tests cutanés.

L'application de cette même méthode à des tests de significations d'ailleurs différentes, *cuti-réaction* de Von PIRQUET, et *réaction* de SCHICK (étudiées à titre d'exemple), nous donne les résultats suivants :

I. — Des tests différents possèdent des *courbes de réaction différentes* ;

ces différences graphiques se marquant, tant entre la réaction de SCHICK (réaction « toxiniennne ») et la cuti-réaction de Von PIRQUET (réaction allergique), qu'entre cette dernière et la pseudo-réaction de SCHICK (qui est pourtant, elle aussi, une réaction de type allergique).

Donc la réaction cutanée porte bien la marque, distinctive, caractéristique de l'antigène spécifique.

II. — Pour un test déterminé :

a) La forme de positivité varie suivant les individus considérés.

Donc, la réaction locale, spécifique, à un *antigène déterminé*, porte bien la marque *distinctive* du terrain particulier sur lequel elle évolue.

b) De plus, la *forme de positivité* semble bien être *caractéristique d'un état physio-pathologique* particulier (autant que puisse permettre de le dire un nombre d'observations encore assez réduit).

c) Enfin, chez un individu en état de *stabilité physiologique*, et éprouvé par des tests successifs, la *forme de la courbe* de réaction *semble se conserver*, quoique la valeur quantitative absolue puisse varier.

Ceci semble vrai pour les cuti-réactions tuberculiniques. Nous n'avons pu encore le vérifier pour les réactions de SCHICK.

Cette méthode que nous avons appliquée, à titre d'exemple, d'abord à la cuti-réaction de Von PIRQUET et à la réaction de SCHICK, peut, nous l'avons vu, être généralisée et appliquée aussi bien à tous les tests cutanés d'allergie qu'aux tests de réceptivité.

De cette étude allergographique des tests cutanés, découlent encore des *conséquences cliniques et biologiques* :

I. — *Au point de vue clinique*, en effet, il convient de multiplier les épreuves chez le plus grand nombre possible d'individus, de les répéter chez le même individu, à intervalles réguliers, et de confronter les résultats obtenus avec des examens cliniques attentifs et répétés (1).

La signification réelle de ces formes de positivité ne peut se faire jour que si l'observateur s'adresse à un grand nombre de cas, et se réfère constamment à l'examen clinique qui, seul, peut permettre de les interpréter.

L'emploi, pour chaque individu examiné, d'un carnet allergographique adjoint au livret médical (au même titre que les graphiques pondéraux, staturaux, que les courbes de température), pourrait être préconisé (tant dans les centres hospitaliers, que dans les dispensaires...).

Le graphique est facile à lire d'un seul coup d'œil et, de plus, il constitue un schéma définitif qui reste inclus dans le dossier du sujet examiné. En confrontant les graphiques des tests successifs, on peut, simplement et rapidement, comparer les résultats obtenus.

Il serait intéressant, d'ailleurs, non seulement de collecter les graphiques successifs obtenus pour chacun des tests pratiqués, mais aussi, pour un test déterminé, de *faire un tracé indiquant les variations, possibles, des valeurs maxima successives des épreuves, pratiquées à intervalles réguliers pendant des mois ou des années.*

On aurait ainsi un graphique synthétisant l'évolution de la

(1) Etienne BERNARD, *Tuberculose et Médecine sociale*, p. 31.

réactivité d'un organisme donné considéré vis-à-vis d'un antigène déterminé.

II. — *Au point de vue biologique*, on peut se demander, enfin, quel est le *substratum, humoral ou tissulaire*, de ces formes différentes de positivité.

En effet, puisqu'un *antigène déterminé* engendre, chez des individus différents, des réactions locales qui, tout en étant de même type, présentent des *variations* importantes de *forme* et d'*intensité*, on peut penser que l'antigène n'est pas *seul* en cause, mais que l'organisme réagit à l'appel déclanchant de celui-ci, et *vient donner, à cette réaction locale, son caractère particulier.*

Il y a donc une *interaction antigène-terrain*, d'où résulte la formation d'un *complexe local* qui intervient dans *l'allure globale de la réaction.*

Si on admet, alors, suivant l'opinion de VON PIRQUET; l'hypothèse d'une *interaction antigène-anticorps*, on peut donc supposer que la « *forme de positivité* » serait la traduction de cet afflux, plus ou moins important, et plus ou moins rapide, des anticorps spécifiques, que ceux-ci soient appelés au point d'injection de l'antigène, *transportés* par voie humorale, ou qu'ils soient *formés sur place* aux dépens des tissus traumatisés.

Or, la possibilité de transmettre, à un sujet neuf, ces « anticorps » (anticorps immunisants ou anaphylactisants) par l'injection du sérum d'individu immunisé ou anaphylactisé, *est un fait connu de longue date.*

L'immunisation passive par sérothérapie spécifique est passée dans le domaine clinique, et, dans nombre de maladies, elle est pratiquée avec succès.

L'anaphylaxie passive, et l'allergie passive, restent par contre dans le domaine expérimental. Les résultats ne sont pas toujours constants.

Il est possible, parfois, d'allergiser, ou d'anaphylactiser un sujet neuf, en lui injectant le sérum d'un sujet sensibilisé. A ce point de vue, l'épreuve intradermique de PRAUSNITZ-KUSTNER (1) constitue alors un appoint utile pour le diagnostic, à ajouter à celui des tests cutanés directs.

(1) BORDET, *L'immunité dans les maladies infectieuses*, p. 834.

Mais cette épreuve ne donne pas, dans tous les cas, et dans toutes les variétés d'allergie, des résultats constants. Bien souvent, la transmissibilité de l'état d'allergie à un sujet neuf, par le sérum d'un sujet allergisé, est impossible à réaliser.

Quant aux essais de « greffes cutanées » (1), tentés par Bruno BLOCH (greffes à un sujet neuf d'un fragment de peau d'un sujet sensibilisé), ils n'ont pas abouti à des résultats probants.

On peut, alors, se demander si, *au lieu de prélever* sur l'individu sensibilisé le sérum par ponction veineuse, il ne serait pas préférable *de prélever ce sérum au niveau même de la réaction cutanée locale provoquée* (chez ce sujet allergique) par l'introduction de l'antigène *spécifique*.

S'il y a appel, ou formation, au point d'injection de l'antigène, des « anticorps », il est logique de penser *que leur concentration est maxima en ce point*, donc que l'on a des chances de les y déceler.

Le « complexe local » pourrait être prélevé par biopsie (chez l'animal), ou encore par ponction *directe* et aspiration (2) du sérum au niveau même de la réaction cutanée (au moment choisi, à son début ou à son acmé, par exemple), puis injecté à l'animal d'expérience que l'on essaierait ainsi d'allergiser.

Nous pensons que cet essai mériterait, peut-être, d'être tenté. L'avenir montrerait si on peut, ou non, en déduire des conséquences thérapeutiques.

Il serait intéressant de pratiquer ce prélèvement local chez un sujet en période de virage, c'est-à-dire au moment où se constitue l'état d'allergie (apparition de l'allergie tuberculeuse, par exemple). On pourrait aussi, d'ailleurs, prélever chez ce sujet en période de virage, le sérum de ponction veineuse.

(1) *Idem.*, p. 835.

(2) *Nota.* — On pourrait, par exemple, scarifier légèrement la surface de réaction, et aspirer le sang à l'aide d'un minuscule appareil à ventouse, dérivé par exemple de l'« érisiphaque » de Barraquer (*) ou du « Cenostyle » de Rochon-Duvigneau (**) (appareils employés pour l'extraction du cristallin).

(*) BARRAQUER, « Phacoerisis ». *Ann. d'Oculistique*, 1920, p. 328 et *Soc. fr. Ophtalm.*, 1921, p. 305.

(**) ROCHON-DUVIGNEAU, *Clin. Ophtalmolog.*, 1936, n° 2.

En effet, on peut supposer que le sérum d'un sujet qui s'allergise, et en même temps, qui se défend contre l'infection allergisante, peut être doué de propriétés défensives particulières, donc vaccinales.

Vu : le Président de la thèse,

A. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMAND-DELILLE. — Calcific. pulm. chez un sujet à c.-r. négative. *Soc. Tuberc.*, 9 novembre 1940.
- AUSTRIAN. — Négativation des cuti-r. chez certains sujets. *Am. Rev. of Tuberc.*, 1927, p. 501.
- BARRAQUER. — « Phacoerisis ». *Soc. fr. Ophtalm.*, 1921, p. 305.
- BASCH. — « Les Trichophyties ». Thèse Paris, 1925.
- BENOIST. — Allergie gonococcique. Thèse Paris, 1930.
- BERNARD (Etienne). — Tuberculose et médecine sociale. Masson éd., 1938.
- BEURMANN (DE) et GOUGEROT. — Intra-dermo-réaction dans la sporotrichose. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9, 16, 22 juillet 1909-novembre 1909.
- BOIDIN et LAROCHE. — Toxicité hydatique. *Pr. méd.*, 4 mai 1910, p. 329.
- BORDET. — L'immunité dans les maladies infectieuses. Masson éd., Paris, édition 1939.
- BRETON, GRYZEZ et CRAMPON. — Les intra-dermo-réactions dans les infections à pyogènes. *C. R. Soc. Biol.*, 12 mars 1921, p. 597 ; 11 avril 1921, p. 693.
- BROKMAN, BUSSEL et MAYZNER. — Analyse des phénomènes d'immunité dans la variole. *C. R. Soc. Biol.*, 12 mars 1930, n° 2, p. 775.
- BROKMAN. — Recherches sur la sensibilité individuelle de l'homme à la toxine dysentérique. *C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1923, p. 20.
- BRUNO-BLOCH. — Les trichophytides. *Ann. Derm. et Syph.*, 1924, nos 1, 2, p. 1-55.
- BURNET. — Fièvre méditerranéenne. *C. R. Ac. Sc.*, 6 février 1922, p. 421, et *Arch. Inst. Past. de l'Afr. du Nord* (Alger), juin 1922, p. 165.
- Acquisitions récentes sur la F. Médit. *B. Inst. Past.*, Paris, 15 mai 1925, p. 369.
- CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose. Masson éd., Paris, 1936.

- CAMBESSÉDÈS. — L'emploi de la mélitine chez les sujets atteints de fièvre ondulante. Son intérêt D. et Thérap. *Paris médical*, 2 juin 1934, p. 477.
- CANETTI. — Les réinfections tuberculeuses latentes du poumon. Thèse Paris, 1939.
- CHEVALLEY. — Extinction de la c.-r. tuberc. chez un enfant de 13 ans. *S. M. H. P.*, 11 octobre 1940, p. 657.
- DEBENEDETTI, TRESSARIEUX et BALGAIRIES. — *Rev. de la Tuberc.*, 1936, p. 1101.
- DEGOS. — La réaction à la luétine en syph. *Bull. Soc. Derm. et syph.*, 23 avril 1941, p. 376.
- DELALANDE. — L'allergie typhique. Thèse Paris, 1929.
- DUJARDIN. — *Paris médical*, 1924. Hétéro-allergie dans la syphilis.
- FREI. — L'intra-dermo-réaction dans la maladie de Nicolas-Favre. *Klin. Woch. Schr.*, nov.-déc. 1925, Bd 4, p. 2148.
- GASTINEL. — Réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. Thèse Paris, 1912.
- Signification des phénomènes de l'allergie vaccinale. *La Médecine*, sept. 1938, p. 697.
- GASTINEL, REILLY et MORTIER. — Réact. humor. chez le lapin soumis à des injections de vaccin jennérien tué. *C. R. Soc. Biol.*, 24 oct. 1931, n° 3, p. 474.
- Allergie vaccinale. *C. R. Soc. Biol.*, 5 nov. 1932, p. 509.
- GAZEL. — L'intra-dermo-réaction de Frei. Thèse Paris, 1936.
- GERNEZ. — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. Thèse Lille, 1924.
- GIROUD (Paul). — Réaction d'hypersensibilité à l'injection intra-dermique de Rickettsies tuées (Note présentée à la Soc. de Biol. le 12 oct. 1941).
- GIROUD. — Le rhume des foins. Etude clinique, expérimentale et thérapeutique. Thèse Paris, 1926.
- GOUGEROT. — Protéinothérapie chez les syph. *Paris médical*, 1^{er} février 1928, p. 65.
- GUIDEVAUX (Madeleine). — La cuti-réaction de Reh. Thèse Nancy, 1938-1939.
- HULL et NAUSS. — Intra-dermo-réaction dans la coqueluche. *J. Am. M. Ass.*, 1923, p. 1840.
- IRONS. — Allergie cutanée dans l'infection gonococcique. *J. of infect. diseases*, juillet 1912, p. 77.
- ISBEQUE. — Contribution à l'étude du D. du parasitisme intestinal. Thèse Lille, 1924.
- ITO. — Studien über ulcus molle u. Ducreysche streptob. *Arch. für Derm. u. syph.*, 1913, p. 34.
- JERAMEC. — Cuti-réactions et asthme. Thèse Paris, 1926.

- KAHN. — Studies on tissue reactions : a quantitative mesure of sensitivity. *J. of Immunolog.* (Baltimore), 1933, n° 25, p. 295.
- KOCH (R.). — Traitement de la tuberculose par la tuberculine. *Bull. Méd. de Paris*, 1890, n° 4, p. 1009 et *British Med. J.* (London), 1890, n° 2, p. 1193.
- KOURILSKY et ONG SIAM GWAN. — Disparition de la sensibilité tuberculinique. *Rev. de la Tuberc.*, 1935, p. 345.
- LAMY. — La réaction de Dick. Thèse Paris, 1927.
- LANGERON. — La réaction de Schick. Thèse Paris, 1922.
- DE LAVERGNE. — Allergie et anergie en clinique. Doin édit., Paris, 1931.
- LEMIERRE. — Traitement de la fièvre ondulante. *Gaz. Hôp. Paris*, 21 avril 1934, p. 577.
- LEVADITI. — Les ultra-virus.
- LEVADITI. — Streptocoques et plaies de guerre. *C. R. Soc. B.*, 27 avril 1918, p. 406, et Travaux de l' « Ambulance Ocean ». *La Panne*, juillet 1918, t. II, fasc. I, p. 288.
- LIGNIÈRES. — Contribution à l'étude des réactions cutanées à la tuberculine. *Bull. Soc. Centr. Méd. Vétér.*, 18 mars 1909, p. 146 et 206.
- LONG. — The tuberculin-test. *Am. Rev. of Tuberc.*, 1939, n° 40, p. 607.
- LORTAT-JACOB. — Les réactions d'hypersensibilité à l'infection en chirurgie. Thèse Paris, 1939.
- MANTOUX. — Intra-dermo-réaction à la tuberculine. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1908, p. 355, 502 ; *Pr. méd.*, 5 janvier 1910.
- MAKLOUF. — Les variations des réactions cutanées à la tuberculine. Thèse Paris, 1941.
- MARTEL. — Application de la méthode de Von Pirquet au diagnostic de la morve. *Bull. Soc. Centr. Méd. Vétér.*, 31 août 1907.
- MORENAS et LAGÈZE. — Valeur D. de la réaction de Casoni. *J. Méd. de Lyon*, 5 avril 1930.
- MORTIER. — L'allergie vaccinale. Thèse Paris, 1932.
- NEISSER. — Plato's Versuche uber die Herstellung und verwendung von trichophytin. *Arch. f. Derm. u. syph.*, 1902, Bd 60, p. 63.
- NOCARD. — Maladies microbiennes des animaux. Masson édit., Paris, 1903.
- La malléino-réaction. *Bull. Soc. Méd. Vétér.*, 1892, p. 209, 230, et 1893, p. 114, 116, 208, 225.
- NOGUCHI. — La luétine-réaction. *Pr. méd.*, 1913, n° 76, p. 757 ; *J. of experim. med.*, 1911, n° 14, p. 557 ; *J. Am. M. Ass.*, 1912, n° 58, p. 1163.
- OPIE et MAC PHEDRAN. — Disparition de la sensibilité tuberculinique. *Am. J. of hyg.*, 1935, n° 2, p. 644.

- ORGEL. — Un nouveau procédé pour le D. précoce de la coqueluche. *J. Am. M. Ass.*, 1922, n° 79, p. 1508.
- PAISSEAU et VALTIS. — *Pr. méd.*, 1938, p. 225. Sur certaines anomalies des réactions tuberculiniques.
- PARETZKY. — Disparition de l'hypersensibilité cutanée spécifique dans la tuberculose. *Am. Rev. of Tuberc.*, 1936, n° 33, p. 370.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT. — L'hypersensibilité spécifique dans les affections cutanées. Masson éd., Paris, 1931.
- POPPER et AUBERT. — *Rev. de la Tuberc.*, 1936, p. 460.
- RAVAUT et RABEAU. — Parakératoses et lévirides. *Pr. méd.*, nov. 1928 et février 1929.
- RAZEMON. — Complications pulmonaires après interventions sur l'estomac. Thèse Lille, 1924.
- REENSTIERNA. — Recherches sur le chancre mou. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, décembre 1923, p. 299.
- RICHEL. — L'anaphylaxie. Paris, 1911.
- RIST. — La Tuberculose (Collect. Colin, édit. 1939).
- La réaction locale sous-cutanée à la tuberculine. *Pr. méd.*, 23 avril 1941, p. 419.
- Primo-infection tuberculeuse et réinfections exogènes. *Pr. méd.*, 17 sept. 1940, p. 722.
- RIVALIER. — Allergie et immunité trichophytiques. *Ann. Derm. et syph.*, 1929, p. 618.
- ROCHON-DUVIGNEAU. — Le cénostyle. *Clin. ophthalm.*, 1936, n° 2.
- ROLLAND. — Calcific. pulmon. chez un sujet à cuti-r. négative. *Soc. de la Tuberc.*, 9 nov. 1940.
- SCHICK. — The skin reaction with dipht. toxin on human being, as a test proceeding to prophyl. inject. *J. of Mount Sinai Hosp.*, New York, 1938-1939, n° 5, p. 26 ; *Munchen-Med. Woch.*, 1913, n° 60, p. 2608. *New-York Med. J.*, 17 août 1921, p. 197.
- SÉZARY. — Réactions cutanées biologiques dans les états d'intolérance. *B. S. M. H. Paris*, 22 janvier 1932, p. 105.
- Spécificité des réactions tissulaires du derme et de l'épiderme. *B. Soc. Fr. Derm. et syph.*, 1934, n° 41, p. 382 ; 1934, n° 6, p. 870-1502 ; 1935, p. 755 ; 1936, n° 43, p. 1269.
- SIEGL. — Pseudo-réaction à la toxine diphtérique. *Arch. f. Kinderheilkunde*, 13 déc. 1932.
- SIMONIN. — Toxines vermineuses. Thèse Nancy, 1919-1920.
- TEISSIER et COSTE. — Rapport sur la physio-pathologie de la scarlatine. *XX^e Congrès de Médecine*, Montpellier, octobre 1929.
- TEISSIER, REILLY, RIVALIER. — Mode d'action de la vaccinothérapie spécifique. *Ann. Med.*, 1929, nos 2, 3, 4.
- TRUCHÉ, COTONI et M^{lle} RAPHAEL. — Pneumocoques et affections pneumococciques. Masson édit., 1922.

- TZANCOFF (Ivan). — Réaction de Schick. Thèse Paris, 1939.
- TZANK. — Anaphylaxie, immunité, biophylaxie. Masson édit., Paris, 1932.
- TZANK et PAUTRAT. — Tests cutanés dans les états d'intolérance. *Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, 1934, n° 41, p. 298.
- VALLÉE. — Cuti-réaction et ophtalmo-réaction à la malléine chez les chevaux. *B. Soc. Centr. Méd. Vétér.*, juin 1907.
- VON PIRQUET et SCHICK. — Die Serum Krankheit. *Leipzig und Wien Franz Deuticke*, 1905.
- VON PIRQUET. — Klinische über Vakzination (1907). Allergie (Berlin, 1910). Tuberkulin-reaktion : *Wiener Med. Woch.*, 1907, n° 57, p. 1369 ; *S. M. Hôp. Paris*, 18 décembre 1908 ; *Bull. Soc. Pédiatrie*, 1908, X, p. 311 ; *Pr. méd.*, 1908, p. 752.
- ZINGHER. — The pseudo-reaction in the Schick test and its control. *J. A. M. Ass.*, 1916, vol. 66, p. 1617.
- ZOELLER. — Allergie diphtérique. *B. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, p. 1032-1191, 1489, et *Presse médicale*, 1925, p. 994, 1926, p. 625.
-

SOMMAIRE

PLAN DE L'OUVRAGE.....	1
I. — <i>Introduction</i>	3
II. — <i>Eléments nécessaires à la réalisation de la méthode</i> (Instrumentation)	13
III. — <i>Application de la méthode allergographique aux tests cutanés d'allergie</i>	27
1) Application aux réactions tuberculiniques.....	29
a) Introduction.....	31
b) Observations.....	37
c) Conclusions	47
2) Intérêt de la méthode allergographique pour l'étude des autres tests cutanés d'allergie.....	53
Morve	57
Fièvre de Malte.....	58
Fièvre typhoïde.....	60
Chancrelle.....	62
Maladie de Nicolas-Favre.....	63
Gonococcies	64
Syphilis	65
Maladies infectieuses diverses.....	67
Maladies mycosiques.....	69
Vaccine.....	71
Maladies anaphylactiques.....	74
3) Essai de synthèse des réactions d'allergie.....	79
IV. — <i>Application de la méthode graphique aux tests cutanés de réceptivité et d'immunité</i>	83
1) Application aux réactions de Schick.....	85
a) Introduction.....	87
b) Observations.....	92
c) Conclusions	101

2) Généralisation de la méthode aux autres tests de réceptivité.	105
Réaction de Dick.....	107
Réaction à la toxine dysentérique.....	112
3) Essai de synthèse des tests de réceptivité et des tests d'allergie.....	113
V. — <i>Conclusions</i>	119
BIBLIOGRAPHIE.....	127

